

**Die Listeriose in ihrer Bedeutung für
die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde**

Klaus R. Friedrich

1961

AUS DER KLINIK UND POLIKLINIK FÜR HALS-, NASEN- UND
OHRENKRANKHEITEN DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. med. A. Herrmann

**Die Listeriose in ihrer Bedeutung für
die Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus R. Friedrich
aus München

München 1961

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. G. LOEBELL
Mitberichterstatter:	Professor Dr. A. HERRMANN
Dekan:	Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 6. 61



EINLEITUNG

Zur Geschichte, Nomenklatur und allgemeinen Bedeutung der Listeriose	5
--	---

A. ALLGEMEINER TEIL

I.	Zur Bakteriologie des Erregers	6
	1. Systematik, Morphologie u. färberisches Verhalten	6
	2. Abhängigkeit von Sauerstoffspannung, p_H und Temperatur	6
	3. Züchtungsbedingungen	7
	4. Biochemisches Verhalten, Tierversuch und Verwechslungsmöglichkeiten	7
II.	Zur Serologie des Erregers	9
	1. Antigenstruktur	9
	2. Serologische Verfahren	10
	a) Listerien-Widal	10
	b) Komplementbindungsreaktion	10
	3. Zur Frage der Spezifität pos. Titer	11
	4. Praktische Folgerungen	12
III.	Epidemiologie	12
	1. Verbreitung der Listerien im Tierreich	12
	2. Infektionsquelle, -modus und Eintrittspforte	13
	3. Zur Frage der definitiven Häufigkeit der Listeriose	15
IV.	Pathogenese	18
	unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens von L. m. an Schleimhäuten	

B. SPEZIELLER TEIL

I.	Allgemeines zur Klinik der Listeriose und Einteilung der klinischen Verlaufsformen	20
II.	Verlaufsformen, die in das Fachgebiet der Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde fallen	22
	1. Anginös-septische Form mit und ohne Mononukleose (Mononucleosis listeriosa?)	22
	2. Cervico-glanduläre Form	27
	3. Andere Verlaufsformen mit HNO-Befund	28
	a) oculoglanduläre Form	28
	b) Nasenlisteriose (?)	29

c) Ohrenlisteriose (?)	30
d) Neugeborenenlisteriose	30
e) Schwangerenlisteriose	30
4. Listeriose des ZNS	31
a) Meningitis listeriosa	34
b) Mischformen: Meningoencephalitis	35
c) Beschreibung eines Falles von Listeria-Meningitis (Verlauf und Epikrise)	36 38
d) Encephalitis listeriosa	39
e) Folgezustände nach ZNS-Listeriose	40
III. Zur Therapie der Listeriose	40
IV. Prophylaxe	43
C. ZUSAMMENFASSUNG	44

Die Listeriose, eine bei Mensch und Tier unter etwa den gleichen klinischen Erscheinungsformen auftretende Infektionskrankheit, ist hinsichtlich der Geschichte ihrer Erforschung noch jung. Diese beginnt im Jahre 1924. Damals isolierten MURRAY, WEBB u. SWANN (44) erstmalig den Erreger anlässlich einer Stallepidemie unter Kaninchen- und Meerschweinchenbeständen in Cambridge. Sie beschrieben ihn unter der Bezeichnung "bacterium monocytogenes", denn sie hatten schon damals die charakteristische Eigenschaft des Erregers erkannt, bei Versuchskaninchen regelmässig eine Monocytose hervorzurufen. Ein Jahr später gelang PIRIE (52) die Züchtung des gleichen Keimes aus den Kadavern von *Tatera lobengulae*, einer Wüstenspringmaus in Südafrika. Da sich bei Infektion von Versuchstieren charakteristische Leberveränderungen erzeugen liessen, nannte er den Keim "Listerella hepatolytica". Nach Feststellung der Identität mit dem Erregerstamm von MURRAY, WEBB und SWANN einigte man sich auf die Bezeichnung "Listerella monocytogenes". Da sich herausstellte, dass der Name "Listerella" bereits vergeben war, schlug PIRIE 1940 die Umbenennung in "Listeria monocytogenes" vor (62a).

Die erste menschliche Listeriose wurde 1918 von DUMONT u. COTONI beobachtet (zit. 9). Es handelte sich um eine Meningitis. Die Identifizierung des damals unerkannten, aber weitergezüchteten Bakterienstammes gelang allerdings erst 1938 (PIRIE) durch nachträgliche Untersuchungen.

1929 teilte NYFELDT (45a) menschliche Listerioseerkrankungen mit, die unter dem Bilde eines Pfeifferschen Drüsenfiebers verlaufen waren. Nach SEELIGER (62a) hat er das Verdienst, als erster L. m. als Erreger einer menschlichen Infektionskrankheit erkannt zu haben. Seitdem traf man die menschliche Listeriose in fast allen Ländern der Erde an, so auch 1951 erstmals in Deutschland, als SEELIGER (62a) eine septische Erkrankung bei einem Erwachsenen als Listeriose aufklären konnte. Bis 1958 waren im internationalen Schrifttum etwa 500 bakteriologisch gesicherte Fälle bekannt geworden. Inzwischen ist diese Zahl wohl auf weit über 1000 Fälle angestiegen. Die sprunghafte Zunahme an gesicherten Listerioseerkrankungen mögen folgende Zahlen nach EYER, SEELIGER und LINZENMEIER (12) verdeutlichen: 1918 bis 1939 30 Fälle, 1940 bis 1949 40 Fälle, 1950 bis 1955 mehr als 300 Fälle. Diese Zahlen könnten zu dem irrigen Schluss verleiten, die Listeriose-Morbidität habe seit dem ersten Bekanntwerden der Erkrankung zugenommen. In Wirklichkeit ist diese Häufung von menschlichen Listeriosen ausschliesslich auf die im Laufe der Jahre verbesserte Diagnostik zurückzuführen (62a). Als Beweis dafür kann auch gelten, dass die meisten Listeriosefälle an den sogenannten Listeriosezentralen Bonn, Halle und Greifswald diagnostiziert werden, also an Instituten, wo man mit der Erkrankung besonders vertraut ist.

Auf Grund ihrer vielfältigen klinischen Verlaufsformen kommt der Listeriose auch für das Fachgebiet der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde eine gewisse Bedeutung zu. Die Tatsache, dass diese Zooanthroponose für weite ärztliche Kreise auch heute noch eine völlig unbekannte Erkrankung ist, zum anderen ihre Gefährlichkeit und die Möglichkeit wirksamer Hilfe bei rechtzeitiger Erkennung und Therapie

rechtfertigen die Beschäftigung mit ihr im Rahmen einer solchen Arbeit.

ZUR BAKTERIOLOGIE DES ERREGERS

Nach BERGEY'S MANUAL lässt sich *L. m.* systematisch folgendermassen einordnen (zit. 62a):

Klasse:	Schizomycetes Naegeli (1857)
I. Ordnung:	Eubakteriales Buchanan
Unterordnung:	Eubakteriineae Breed, Murray, Hitchens
8. Familie:	Corynebacteriaceae Lehmann et Neumann
II. Gattung:	<i>Listeria</i> Pirie
Art:	<i>Listeria monocytogenes</i> Pirie

Eine andere Gattung der Familie Corynebacteriaceae ist die *Erysipelothrix* (Erreger des Schweinerotlaufs).

L. m. ist ein pleomorphes grampositives Kurzstäbchen, das weder eine Kapsel, noch Sporen bildet und eine ganz uncharakteristische Lagerung aufweist. Neben Stäbchen von 1 bis 2 Mikron Länge und 0,5 Mikron Breite - die Länge hängt vom Alter der Kultur und der Züchtungsmethode ab - kommen in den Populationen auch kokkoide Formen und Stäbchen von 2 - 5 Mikron Länge vor. In einige Tage alten Kulturen trifft man vereinzelt beim Übergang in die Rauhform fast ausschliesslich fädige 6 bis 20 μ , *m.* Mikron lange Strukturen an (62a). *L. m.* ist begeißelt und zwar handelt es sich nach LEIFSON, SEELIGER, HARTWIGK und PATERSON um eine regelmässig auftretende peritriche Begeißelung, die bei 37° C reversibel geschädigt wird. Dabei werden die Listerien entweder völlig unbeweglich oder entwickeln nur ein einziges Flagellum. Auf diese Begeißelung ist eine um 20° C äusserst lebhafte aktive Beweglichkeit in flüssigen Nährmedien zurückzuführen. Sie ist in einem Temperaturbereich von +4° C bis ca. 37° C nachweisbar, wird als typischerweise taumelnde und rotierende Bewegung der Keime beschrieben und von manchen Autoren als *L. m.* charakterisierendes bakteriologisches Kriterium gefordert (z.B. 55c).

Das färberische Verhalten von *L. m.* ist nicht einheitlich. Junge Kulturen (S-Formen) sind unabhängig von den Züchtungsbedingungen ausnahmslos grampositiv. Nach 2-5-tägiger Bebrütung aber werden sie, ähnlich wie z.B. auch das *Corynebacterium diphtheriae* ausgesprochen gramlabil (62a).

Zur Abhängigkeit des Listerienwachstums von der Sauerstoffspannung ist zu sagen, dass es sich um fakultativ aerob wachsende Keime handelt, die microaerophil oder genauer carbodioxophil sind, d.h. am besten gedeihen bei weitgehendem Sauerstoffentzug und O₂-Ersatz durch CO₂ (62a).

Ungehemmtes Wachstum wird in neutralem und schwach alkalischem Medium beobachtet sowie auch in schwachsaurem Milieu. Gegen Alkali sind die Listerien relativ unempfindlich, nicht gegenüber stärkeren Säuregraden.

Die Ansprüche, die die Listerien an ihre Nährböden stellen, sind nicht sehr hoch. Meist genügen einfache synthetische Nährböden, z.B. Gelatine-Hydrolysat

mit entsprechenden Zusätzen oder Blut-Agar. DONTENWILL und KNOTHE (10) empfehlen besonders die Hühnerchorioallantois als sichere Gewebekultur.

Wenn man die Listerien mit Erythrozyten von Mensch, Pferd, Schaf, Rind oder Kaninchen zusammenbringt, zeigt sich als eine allen Listeriastämmen gleichermaßen zugehörige Eigenschaft β -Hämolysen. Die Verwechslungsmöglichkeit mit β -hämolysierenden Enterokokken ist gegeben. Um die tautropfenartigen zarten Kolonien auf der Blut-Agarplatte erscheinen helle hämolysierende Höfe, hervorgerufen durch ein filtrierbares Hämolysin, das bisher weder chemisch, noch im Hinblick auf seine Toxizität und Antigenität aufgeklärt werden konnte. Die Hämolysintensität ist variabel (62a).

Genaue experimentelle Untersuchungen der Temperaturabhängigkeit der Listerien ergaben die optimale Wachstumstemperatur im Bereich von 20 - 37° C mit der grössten Vermehrungsgeschwindigkeit zwischen 30 und 37° C (62a). Die Hitze- und Kälteunempfindlichkeit der Listerien ist beträchtlich. Nach SEELIGER wurde als obere Grenze 44°, als tiefste bei der rasch erfolgten Gefriertrocknung noch ohne Schädigung ertragene Temperatur -20 bis -75° ermittelt (62a, 55b). Praktisch wichtig ist, dass die Hitzeresistenz der Listerien nicht grösser ist als die der Tuberkelbakterien, d.h. sie überstehen einige Sekunden Hoherhitzung auf 85° beim Pasteurisieren nicht (62a, 55). Weiterhin haben GRAY und Mitarbeiter (20) eine relativ gute Vermehrungsfähigkeit der Listerien bei einer Temperatur festgestellt, bei der andere Keime jede Vermehrungstätigkeit längst eingestellt haben (10-14 Tage lang -4° C im Kühlschrank). GRAY hat damit ein gutes Anreicherungsverfahren entwickelt, das nach SEELIGER und PLAB (62c) etwa 22,8% Mehrausbeute verspricht. Diese Methodik ist vor allem dann unentbehrlich, zusammen mit den 0,05%igen Tellurithaltigen Elektivnährböden, wenn als Untersuchungsmaterial entweder hochverunreinigte Proben wie z.B. Kadaver, Milch usw. vorliegen oder ein sehr dünn besiedeltes Material. Das zarte Wachstum der Listerien kann durch üppig wuchemde Begleitkeime (E.coli, Bakt. proteus u.a.) überdeckt und ganz unterdrückt werden (POTEL 55c). Es liegt nahe, anzunehmen, dass sich die Listerien auch auf lebenden Substraten, wie z.B. menschlichen Schleimhäuten, bei reichlich vorhandenen Begleitkeimen ähnlich verhalten wie auf den künstlich hergestellten Nährböden. Genaue Untersuchungen darüber stehen aber noch aus.

Da L. m. weder die Fähigkeit zur Indol- bzw. H_2S -Bildung, noch zur Nitratreduktion oder Harnstoffhydrolyse besitzt und auch proteolytische Eigenschaften vermissen lässt, gehört sie zu den biochemisch wenig aktiven Keimarten (62a). SEELIGER prüfte an 408 Stämmen die Zuckerfermentation und kam zu folgenden Ergebnissen: (Genauer s. Monographie) Unter Säurebildung ohne Entwicklung von Gas werden konstant zerlegt: Dextrose, Maltose, d-Laevulose, Salicin, Aesculin, Dextrin, Trehalose und von einem Teil der Stämme auch Rhamnose und Melecitose. Verzögerung und unregelmässige Säurebildung zeigten sich bei Saccharose, Glycerin, Sorbitol, Xylose, teilweise auch Melecitose und Lactose. Regelmässig nicht gespalten wurden: Mannitol, Dulcitol, Stärke, Adonitol, Inositol, Arabinose,

Raffinose und Inulin.

Wichtig zur Erzielung einheitlicher Ergebnisse ist die Verwendung von Bromkresolpurpur als Indikator (62a). Das unterschiedliche, aber bei einzelnen Stämmen konstante Fermentationsverhalten gegenüber Melecitose ermöglicht nach SEELIGER eine Aufteilung von *L. m.* in Biotypen, die für epidemiologische Untersuchungen von Wert sein kann. Die Katalasereaktion ist positiv.

Die Feststellung der Tierpathogenität im biologischen Tierversuch ist zur Sicherung der Diagnose unerlässlich. Zum Tierexperiment ist nach FLAMM (15a), POTEL (55c) u. a. die weisse Maus am besten geeignet, Kaninchen zum Nachweis der monocytogenen Eigenschaft des Keimes. Meerschweinchen dagegen scheinen eine gewisse natürliche Resistenz gegenüber *L. m.* zu besitzen und sind nur nach zusätzlicher Schwächung (Schwangerschaft oder Hungern) und mit relativ grosser Infektionsdosis mit Erfolg zu infizieren. Technisch geht man so vor, dass man 0,1 bis 0,5 ml einer 24-stündigen gepufferten Glukosebouillonkultur den Mäusen i. p. injiziert. Die Tiere sterben fast ausnahmslos nach 18 bis 72 Stunden in Abhängigkeit von der injizierten Keimzahl. Die Reisolierung des Stammes erfolgt aus der Leber und anderen inneren Organen (15a).

Morphologische und kulturelle Ähnlichkeiten bestehen zu einer ganzen Reihe von Mikroorganismen, für den Ungeübten besteht somit die Gefahr der Verwechslung. SEELIGER und LINZENMEIER haben deshalb mehrere Kriterien herausgearbeitet, die eine genaue Abgrenzung der einzelnen Keime voneinander ermöglichen (s. 62a). Hier seien sie nur namentlich aufgeführt:

1. Erysipelothrix-Gruppe
2. Milchsäurebakterien
3. Streptokokken-Gruppe, besonders bewegliche Streptokokken-Stämme
4. Pneumokokken
5. Corynebakterien

Aus der Familie Corynebakterien sind bisher 11 verschiedene Arten bekannt, darunter allerdings auch einige nur pflanzenpathogene Keime.

Dieser Verwechslungsgefahr sind wohl auch die früheren Untersucher zum Opfer gefallen, ein Hauptgrund dafür, dass die Listeriose erst so spät entdeckt wurde. Die damals insbesondere bei der sog. Pseudotuberkulose (EBERTH, ASCHOFF, VIRCHOW) bereits beobachteten Keime wurden entweder einer der obengenannten bereits bekannten Erregerarten zugeordnet oder für bedeutungslose Verunreinigungen gehalten.

Von allen Autoren wird übereinstimmend die sehr hohe Resistenz der nicht säurefesten Listerien gegenüber äusseren Schädlichkeiten hervorgehoben (38a). Hierher gehören u. a. die bereits oben beschriebene Widerstandsfähigkeit sowohl gegenüber relativ hohen wie niedrigen Temperaturen, gegen Schwankungen des P_H , die Anspruchslosigkeit gegenüber Nährböden und schliesslich die hohe Kochsalzresistenz. STENBERG u. M. (64) fanden, dass selbst bei 16% Kochsalzgehalt die Virulenz von *L. m.* erhalten blieb und auch 20% NaCl-Gehalt der Umgebung die Vermehrung der Keime nicht unterdrücken konnte.

Bei Austrocknungsversuchen von URBACH und SCHABINSKI (66) blieben selbst 3 1/2 Monate lang in Zimmertemperatur an Fäden angetrocknete Listerien noch vermehrungsfähig. Selbstverständlich hat diese Eigenschaft hoher Widerstandsfähigkeit für die Ausbreitung der Listerien (z.B. als Schmutz- und Staubkeime, Bodenkeime) und damit für die Infektionsmöglichkeiten Bedeutung (POTEL 55b).

ZUR SEROLOGIE DER ERREGER

Die Antigenstruktur der Listerien ist nicht einheitlich. Mit der Agglutinationsreaktion konnten zahlreiche Untersucher im Listerienantigen-Mosaik sowohl qualitative als auch quantitative Unterschiede feststellen (JULIANELLE und PONS 29a, b). PATERSON isolierte vier verschiedene Serotypen von L. m. Seine etwas umständliche Technik wurde von SEELIGER und LINZENMEIER für die serologische Routineuntersuchung modifiziert und vereinfacht, wobei sie als Nachuntersucher die Ergebnisse PATERSON'S bestätigen konnten (zit. 62a). Die Serotypen unterscheiden sich trotz gewisser Antigengemeinschaften teils in der Struktur des O-Antigens (Körperantigen: betr. Serotyp 1, 3, 4), teils in der des H-Antigens (Geißelantigen: betr. Serotyp 1 und 2). Nach den Arbeiten von SEELIGER und DONKER-VOET (62a) ist anzunehmen, dass eine weitere Verfeinerung der Typisierung durch die Berücksichtigung von Subtypen möglich ist. SEELIGER unterteilte den Serotyp 4 bereits in die Subtypen 4a und 4b.

Versuche, bestimmte klinische Verläufe der Listeriose bestimmten Serotypen zuzuordnen, schlugen fehl, denn es ergeben sich keinerlei Zusammenhänge. Ebenso fanden sich keine Unterschiede in der Tier- bzw. Menschenpathogenität der einzelnen Listeriatypen. In Europa wurde bei menschlichen und tierischen Listeriosefällen vorwiegend der Serotyp 1 isoliert, erst im Abstand folgte Serotyp 4 und ganz vereinzelt Serotyp 3 und 2 (15a, 55c, 62a). In Amerika dagegen herrscht der Typ 4 vor.

Nach SEELIGER sind die serologischen Ergebnisse früherer Untersucher leider zum grossen Teil als Vergleichswerte unbrauchbar, da ungefähr von jedem Untersucher eine etwas andere Methodik angewandt wurde (62c). In manchen Fällen wurden nicht einmal typisierte Antigenserien verwandt. SEELIGER, POTEL und viele andere (62a, 55c) fordern deshalb immer wieder mit Nachdruck: die Serodagnostik der Listeriose muss Speziallaboratorien vorbehalten bleiben. Zur Erzielung einheitlicher Titerwerte müssen unter allen Umständen normierte Testseren angewandt werden. Für uns ergibt sich daraus folgende praktische Konsequenz: nachdem SEELIGER einer der besten Kenner der Serologie der Listeriose ist, ist es ratsam, in Verdachtsfällen oder bei gesichertem bakteriologischem Listeriennachweis am besten mehrere Serumproben an das Hygiene-Institut der Universität Bonn einzuschicken. Wir folgen dabei einem Vorschlag von SEELIGER, der übrigens für die Serodagnostik jeder unklaren Infektionskrankheit seine Geltung hat. SEELIGER empfiehlt (62b), möglichst frühzeitig eine Serumprobe zu entnehmen und sie u.U. tief gefroren im Kühlschrank zunächst nur aufzubewahren. Diese Probe kann dann, wenn

nötig, zusammen mit späterhin entnommenen Serumproben eingeschickt und gleichzeitig untersucht werden. Dieses Vorgehen bringt zwei Vorteile: erstens sind oft schon nach 10 Tagen beweisende Titerbewegungen zu beobachten und zweitens wird so eine unnötige Überbeanspruchung der Serolaboratorien vermieden (62b).

Nun erhebt sich die Frage, welches bestimmte serologische Untersuchungsverfahren im Falle der Listeriose zweckmässig anzuwenden ist. Darauf kann grundsätzlich gesagt werden: mehrere Verfahren, die parallel angewandt werden, verbessern jede Art von Serodiagnostik.

Für die serologische Listeriosediagnostik stehen im Vordergrund: die Agglutinationsreaktion (= Listerien-Widal), mit der O- und H-Antigene getrennt analysiert werden können, und als "wertvolle und unentbehrliche Ergänzung" (SEELIGER) die Komplementbindungsreaktion (KBR), bei der positive Titer seltener auftreten und dem Agglutinititer im allgemeinen nachhinken. MANNWEILER (41a) misst der KBR grössere Spezifität zu als dem Listerien-Widal. Tiefgreifende oder disseminierte Infektionen mit ausgedehntem Befall des RES führen nach SEELIGER (62e) häufig, wenn auch nicht immer, zu einer positiven KBR. Wenn sie im Laufe der Krankheit bei gleichzeitiger Besserung der klinischen Symptome wieder negativ wird, so erlaubt dies prognostisch günstige Schlüsse. Oft sind gerade die positiven Komplementablenkungen der einzig fassbare Ausdruck einer latenten Infektion (62e). Wenn eine in hohen Titerwerten positiv gefundene Agglutinationsreaktion keine Aussage über den genauen Zeitpunkt der durchgemachten Listeriainfektion zulässt, die genausogut längere Zeit zurückliegen kann, gibt eine gleichzeitig in hohen Verdünnungen positive KBR einen sicheren Anhalt für einen akuten gerade ablaufenden Prozess.

Vor einer Überbewertung positiver Listeriatiter und einer falschen Einschätzung des kulturellen Erregernachweises schützt die objektive Würdigung der im folgenden aufgeführten Tatsachen:

1. Neugeborene reagieren auch bei bakteriologisch nachgewiesener Listeriose immer seronegativ, so dass Listeriosefälle vor dem 6. Lebensmonat serologisch überhaupt nicht erfasst werden können (62b). Man bringt dieses übrigens auch bei anderen Infektionskrankheiten beobachtete Verhalten des Säuglings in Zusammenhang mit einer gewissen Unreife des RES.

2. Gelegentlich wurden Fälle von bakteriologisch eindeutig gesicherten Erwachsenenlisteriosen beschrieben, in deren Seren sich trotz mehrmaliger Untersuchungen Listeria-spezifische Antikörper nicht nachweisen liessen. (POTEL 55a; PATOCKA u. M. 50a, b; GIRARD und SEELIGER 62a).

3. In anderen bakteriologisch gesicherten Fällen traten die Agglutinine in Titern auf (sog. "Normalwerte"), die man auch bei gesunden Erwachsenen, besonders Jugendlichen, ohne jeden anamnestischen Hinweis auf eine durchgemachte Listeriose häufig antreffen kann. Als Deutungsversuch für diese niedrigen Titer und das Ausbleiben charakteristischer Titerbewegungen wird von manchen Autoren folgende Überlegung angeboten: die früh nach der bakteriologischen Diagnose einsetzende, massive antibiotische Therapie hat möglicherweise das RES in seiner

Antikörperbildung vorzeitig gebremst und es könnte so zu einer Verschleierung der Titerbewegungen gekommen sein. Folgende Beobachtung unterstützt diese Ansicht einer Beeinflussung der Titerhöhe durch Antibiotica und Chemotherapie: VOGELS und SEELIGER (62d); POTEL u. a. sahen häufig ein signifikantes Absinken bereits hoher Titer bis auf negative Werte im Verlauf einer Listeriose dann, wenn Antibiotica hochdosierte verabreicht wurden und lasen daran den Erfolg ihrer Therapie ab. Zum Nachweis positiver Listeriatiter bei Gesunden meint SEELIGER, dass erhöhte Titer bei Säuglingen und Kleinkindern jenseits des 6. Monats und allen späteren Lebensaltern Beachtung verdienen. Seine zahlreichen Untersuchungen haben ergeben, dass die Zahl seropositiver Reaktionen bis zum Schulalter ständig zunimmt (ca. 70% aller Untersuchten), wobei jedoch die Agglutinititer stets niedrig und die KBR negativ bleiben. Im Erwachsenenalter gehe die Zahl positiver Reaktoren wieder zurück. Die Ursache dieser Antikörperbildung sei noch unklar, denn es fehle bisher jeder schlüssige Beweis dafür, dass sie die Folge bzw. der Ausdruck einer stummen Feiung seien (62b). Andererseits sei es nicht ausgeschlossen, dass sich viel mehr Menschen bereits in der Jugend mit *L. m.* infizieren und die Infektion latent ohne Schäden überstehen, als man bisher weiss (62b). Falls diese letzte Überlegung SEELIGER'S zutrifft, würde auch die Tatsache, dass späterhin verhältnismässig wenige Menschen an Listeriose manifest erkranken, in einem neuen Licht erscheinen durch die Annahme einer vielleicht unvollkommenen Immunität. Ihr Gradmesser wären die so häufig nachweisbaren Antikörpertiter, mit deren Absinken im späteren Erwachsenenalter sie erlischt. Übrigens haben sich auch bei Listeriaempfindlichen Gross- und Kleintieren so häufig stark positive Listeriaagglutinititer nachweisen lassen, dass GRAHAM und einige andere Autoren (zit. 62a) bereits resignierend jeden Wert einer Serodiagnostik bei Tieren abgestritten haben. Ob diese Befunde der Ausdruck eines hohen Grades latenter Durchseuchung bei den Tieren ist, sei dahingestellt. Nach SEELIGER sind sie mit ihrer Ablehnung jeglicher Serodiagnostik bei Tieren jedenfalls zu weit gegangen, denn die akute Auseinandersetzung mit *L. m.* hat auch bei stark Listeria-positiven Tieren noch zusätzliche kennzeichnende Titerbewegungen ergeben.

4. Die serologische Listeriosediagnostik ist weiterhin belastet durch Kreuzreaktionen bzw. Antigengemeinschaften der Listerien mit Staphylokokken, Enterokokken, evtl. auch anderen haemolysierenden Streptokokken, vielleicht auch mit *Acidophilus* (LODENKÄMPER) und schliesslich einigen Corynebakterien (LINZENMEIER und SEELIGER 62a). Die deshalb erforderlichen Untersuchungen mit den entsprechenden Antigenen und ergänzende Absättigungsversuche machen ein Speziallaboratorium unumgänglich (62e).

5. WaR und Nebenreaktionen sowie die übrigen diagnostisch wichtigen Antigen-, Antikörperreaktionen (besonders bei Zoonosen: Pasteurellosen, Toxoplasmosen, Salmonellosen usw.) ergaben keinerlei Titerinterferenzen mit den Listeriaspezifischen Reaktionen. Inwieweit allerdings andere Infektionskrankheiten, insbesondere Virusinfektionen des ZNS, in der Lage sind, Listeria-Antikörperbildung zu stimulieren oder sogar anamnestiche Reaktionen auszulösen, muss künftigen Unter-

suchungen vorbehalten bleiben (SEELIGER 62e, b).

Zusammenfassend ist zur Serologie der Listeriose zu sagen: Die Serodiagnostik kann natürlich nicht den direkten Erregernachweis ersetzen, besonders solange die Spezifität positiver Listeriatiter nicht ausreichend gesichert ist. Serodiagnostische Verfahren sind nach SEELIGER immer nur ein Hilfsmittel, das bei der Bestätigung der Erregernatur eines bereits gefundenen Keimes oft wertvolle Dienste zu leisten vermag. Die entscheidende Bedeutung kommt aber nach wie vor dem Nachweis des Keimes selbst zu. Es scheint angebracht, bei der Listeriose nicht von beweisenden Titern zu sprechen, gleichgültig um welche Seroreaktionen es sich auch handeln mag, sondern von typischen Titerwerten, bei deren Auftreten nach intensiver Listerienfahndung meist auch ihre Isolierung gelang. Kritische Masstäbe vorausgesetzt und immer in Verbindung mit entsprechenden klinischen Erscheinungen haben nach SEELIGER (62a) Titerwerte über 1 : 320 im Listerien-Widal bei gleichzeitig in Verdünnungen von 1 : 5 und höher positiver KBR eine gewisse Beweiskraft. Wichtiger als einzelne Titerbestimmungen ist jedoch die Kontrolle der Titerdynamik. SEELIGER (62a) sieht Titerbewegungen von mehr als zwei Verdünnungsstufen über einen bestimmten Zeitraum hin nachgewiesen als so gut wie beweisend an.

Technische Einzelheiten über Antigenbereitung und Methodik der serologischen Untersuchungen sind der Monographie SEELIGERs zu entnehmen.

EPIDEMIOLOGIE

Die Epidemiologie weist heute noch eine **Reihe** ungelöster Probleme auf. Man ist auf Vermutungen und die Erkenntnisse der Epizootologie angewiesen. Die genaue Erforschung der Listeriose ergab bei Mensch und Tier keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich des Krankheitsverlaufes und sich sowohl biotypisch wie auch serotypisch genau entsprechende Erreger der menschlichen wie tierischen Krankheitsbilder. Dieser Umstand erst erlaubt es, die experimentellen Befunde der Epizootologie mit entsprechenden Einschränkungen in die Epidemiologie zu übernehmen. Die Listeriose wurde in weltweiter Verbreitung inzwischen bei 35 verschiedenen Tierarten (62a), ausschliesslich Warmblütern, bakteriologisch und serologisch gesichert, ein durch systematische Fahndung sicher noch zu erweitern-der Befund. Sie kommt epi- und enzootisch vor. Unter den betroffenen Tierarten finden wir neben den für die menschliche Krankheitsverbreitung wohl weniger wichtigen wildlebenden Arten mehrere Laboratoriumstiere sowie alle bekannten Nutz- und Haustiere. Es liegt nahe, in diesen Beständen die eigentliche Infektionsquelle für menschliche Erkrankungsfälle zu vermuten. In dieser Richtung unternommene genaue Umgebungsuntersuchungen brachten in dem überwiegenden Teil der Fälle keinen Erfolg; nur in einzelnen Fällen glückte es, lückenlos die Infektkette bis zu einem listeriakranken Tier zurückzuverfolgen (FELSENFELD 13; ØDEGAARD 46).

Dieser negative Untersuchungsbefund beweist nicht etwa eine mangelhafte Metho-

dik bei der Erregersuche - die systematische Zusammenarbeit ist im Gegenteil zwischen Human- und Veterinärmedizin gerade auf dem Gebiete der Listeriose seit langem vorbildlich - als vielmehr Lücken in der Vorstellung von der Infektionsquelle. Dieser Begriff wurde anfänglich offenbar zu eng gefasst, inzwischen aber wesentlich erweitert. Die Verbreitung der Listeriose bei Mensch und Tier kann nämlich nicht nur von klinisch manifest erkrankten Tieren ausgehen, sondern auch von klinisch völlig unauffälligen, sogenannten latenten Keimträgern. Ihr Nachweis glückte HURT u. M.; RHOADES u. M.; MORRIS u. M.; REISS u. M.; GRAY u. M.; SHIMIZU u. M.; OSEBOLD u. M.; ORTEL; THIBAUT u. VAN ULSEN (zit. 15e) dadurch, dass sie aus den Organen und Ausscheidungen gesunder oder genesener Tiere Listerien isolieren und züchten konnten.

Keimträger- und Ausscheidertum beim Menschen wird zwar auch vermutet (SEELIGER u. a.), sicheres darüber ist aber noch nicht bekannt.

SEELIGER (s. auch KREPLER und FLAMM 15a) hält sogar für möglich, dass die Listerien normalerweise als ubiquitäre Schmutzkeime saprophytisch im Boden (natürliches Erregerreservoir?) leben. Er stützt sich dabei auf bestimmte kulturelle und morphologische Ähnlichkeiten mit bekannten pflanzenpathogenen Bodenkeimen. Ausserdem lässt sich für diese Ansicht die im Vergleich zu anderen bakteriellen Keimen grössere Widerstandsfähigkeit der Listerien anführen, die sich nachweislich trotz Austrocknung (URBACH und SCHABINSKI 66), der Einwirkung von Sonnenlicht (GIBSON 16) und Witterungseinflüssen monatelang infektionstüchtig erhalten. Trifft diese Vermutung zu, dann wäre auch der Boden Wirt der Listerien; dieses Erregerreservoir würde zusätzlich unterhalten und erneuert durch die listerienhaltigen Ausscheidungen kranker wie gesunder Wirtstiere. Die Epidemiologie und Epizootologie würde dann unter einem neuen Aspekt erscheinen und vor allem die Fälle menschlicher Erkrankungen, bei denen ein Kontakt mit infizierten Tieren oder infizierten Nahrungsmitteln sicher ausgeschlossen werden kann (Grosstadtbevölkerung), wären zwanglos geklärt.

Wenig gesicherte Angaben finden sich in der Literatur über Infektionsmodus und Eintrittspforte. Folgende Übertragungsweisen sind teilweise bewiesen, teilweise hypothetisch:

1. Eine sicher verhältnismässig häufige Art der Ansteckung erfolgt durch direkten oder indirekten Kontakt mit infizierten Tieren oder tierischen Produkten (Schmierinfektion). Nicht durch Zufall werden die meisten Listeriosefälle bei Personen beobachtet, die oft mit Tieren in Berührung kommen und so häufiger und massiver einer Infektion ausgesetzt sind als andere (POTEL 55c; SEELIGER 62a u. v. a.). Diese besondere Exposition einiger Berufe (Bauern, Tierärzte, Schlachthauspersonal, Wildpfleger, Pelztierzüchter und ähnliche) hat mehrere Autoren dazu bewogen, die Anerkennung der Listeriose als Berufskrankheit zu fordern.

2. Nach dem Genuss von infizierten tierischen Nahrungsmitteln sollte vor allem beim seltenen Auftreten von Gruppenerkrankungen und kleineren Epidemien gefahndet werden (s. vereinzelte Veröffentlichungen von Massenvorkommen 1949-1956 im Raum von Halle (POTEL u. M. 55b), Jena (URBACH, SCHABINSKI 66) so-

wie in der Tschechoslowakei (s. 62a)). Für die Übertragung kommen vor allem rohe oder unzureichend pasteurisierte Kuhmilch (POTEL; WRAMBY; De VRIES und STRIKWERDA) aber auch Milchprodukte, Eier, Fleisch, Wildbret u. a. in Frage.

3. Einzelbeobachtungen (LINE und CHERRY 36b; PATOCKA u. M. 50; MENČIKOVÁ 43) machen auch die Übertragung von Mensch zu Mensch wahrscheinlich, sowohl direkt als auch durch Vermittlung menschlicher Überträger (z. B. infizierte Hände von Hebammen und Pflegepersonal bei der Versorgung nicht isolierter listeriosekranker Neugeborener usw.). Gesichert ist eine solche direkte homonome Infektkette von Mensch zu Mensch nur für den Sonderfall der intrauterinen Infektion, wobei die Erreger vom mütterlichen Organismus direkt zum Foeten gelangen (POTEL 55; SEELIGER 62a; FLAMM 15a u. v. a.).

4. Wahrscheinlich gibt es auch Fälle aerogener Infektion durch Inhalation von infiziertem Staub (ÖDEGAARD u. M. 46; s. auch tierexperimentelle Befunde an Mäusen (zit. 62a)).

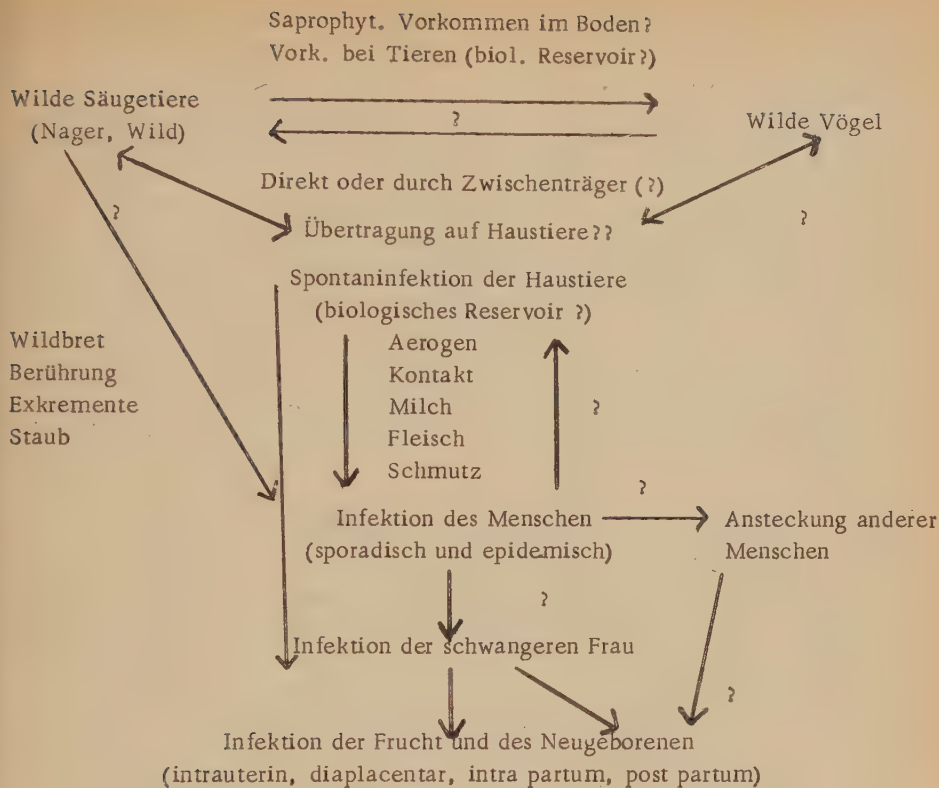
5. Tröpfcheninfektion wurde von URBACH und SCHABINSKI (66) anlässlich einer Jenenser Heimepidemie erwogen.

6. Parenterale Infektion sah man bei posttraumatischen Listeriosen.

7. Die Möglichkeit einer Übertragung durch Zwischenträger wird diskutiert. PATOCKA u. M. (50) glauben in der Zeckenart *Ixodes rhizinus* einen solchen gefunden zu haben. Im Zusammenhang ist nach HAHNEFELD und NISOLK (24) folgende Beobachtung zu erwähnen, nach der im Darm der Stubenfliege noch nach 9 Stunden lebende Listerien nachgewiesen werden konnten. SEELIGER (62a) erwähnt den Fall einer 42 j. Frau in der Stillperiode, die im Anschluss an einen Insektenstich in den linken Unterarm an einer tödlichen Listeriameningitis erkrankte (auch zu 6.).

Als Eintrittspforte für die Erreger wird vor allem Nase (ASAHI und HOSODA; GILL; PALLASKE) und Rachenraum (SCHULZE; JULIANELLE und GRAY) vermutet. Es scheint eine Frage der örtlichen Resistenz der Schleimhäute zu sein, ob die Infektion bereits in diesem Bereich angeht, ob die Erreger von dort erst an die Darm-schleimhaut gelangen müssen, um aufgenommen zu werden oder ob sie überhaupt nicht aufgenommen, sondern mit dem Kot wieder ausgeschieden werden. In selteneren Fällen ist auch die Schleimhaut des Auges (15c), vielleicht auch des Ohres (TRAUB) als Eintrittspforte anzusehen. Gelegentlich muss man die Eintrittspforte wohl auch an den Schleimhäuten des Urogenitaltraktes suchen. Die intakte menschliche Haut wird von L. m. mit Sicherheit nicht passiert, wohl aber können auch geringfügige Hautverletzungen zur Eintrittspforte werden, wie der Fall des holländischen Tierarztes beweist, der sich bei der Versorgung eines listeriösen Rinderabortes am Arm infizierte (VAN ULSEN 68; VAN DER SCHAAF 67).

An dieser Stelle sei das Übersichtsschema von SEELIGER zur Verdeutlichung der epidemiologischen und epizootologischen Verhältnisse wiedergegeben (s. 62a).



Da im Einzelfall sichere anamnestische Angaben über die Infektionsquelle, den Infektionsmodus, den genauen Zeitpunkt der Infektion sowie die Eintrittspforte kaum je möglich sind, herrscht auch über die Inkubationszeit grosse Unsicherheit. Eine Saisongebundenheit kann allenfalls für Tiere (im Zusammenhang mit Fütterungsumstellung beobachtete Fälle) vermutet werden (POTEL; SEELIGER 62a).

Wir überblicken heute, nachdem 32 Jahre nach der ersten Veröffentlichung über die Listeriose beim Menschen durch NYFELDT vergangen sind, rund 1000 bakteriologisch gesicherte Fälle menschlicher Erkrankungen in der Weltliteratur (nach WERNER). Diese relativ geringe Anzahl menschlicher Erkrankungsfälle muss auffallen, insbesondere wenn man die oben geschilderten - in Zusammenhang mit der weltweiten Verbreitung als Tierseuche möglicherweise vielfältigen - Infektionsmöglichkeiten für den Menschen mit der tatsächlichen Erkrankungshäufigkeit vergleicht. Man kann nun einwenden, dass die diagnostische Verlustquote bei der Listeriose aufgrund der weitgehenden völligen Unkenntnis über Klinik und Ätiologie des Krankheitsbildes zu hoch ist, als dass man aus der angegebenen Zahl auf die tatsächliche Häufigkeit schliessen dürfte. Vor allem die leichten Verläufe werden fast durchwegs übersehen oder falsch eingeordnet. Zudem besteht bis heute auch

für die gesicherten Erkrankungs- und Todesfälle in den meisten Ländern noch keine Meldepflicht, ein Umstand, der eine zuverlässige Listeriose-Statistik bisher unmöglich gemacht hat.

Die Serologie als Hilfsmethode lässt uns bei der Beurteilung der tatsächlichen Häufigkeit und Listerioseverbreitung so lange im Stich, als nicht die Spezifität bestimmter Titerhöhen ausreichend gesichert ist.

Andererseits wurden auch bei systematischer Listeriosefahndung an Stellen, die mit der Krankheit vertraut sind, den sogenannten Listeriosezentralen, nur selten Listerien beim Menschen nachgewiesen (SEELIGER, POTEL u. a.). So hat z. B. STANLEY in 3558 Fällen ohne Erfolg Listerien aus Rachenabstrichen zu isolieren versucht (63).

Es hat bei Berücksichtigung aller Befunde den Anschein - und darin stimmen fast alle Autoren überein - als ob die Listeriose wirklich eine sehr seltene Infektionskrankheit des Menschen ist. Der bisher beobachtete vorwiegend sporadische Befall würde auch in diesem Sinne sprechen.

Wenn es sich bei der Listeriose um eine seltene Erkrankung des Menschen handelt, so muss nach der Ursache gefragt werden. Hier bieten sich mehrere Überlegungen, die sich z. T. gar nicht gegenseitig auszuschliessen brauchen.

1. Die Morbidität der Listeriose ist deshalb so gering, weil durch hochgradige latente Durchseuchung der Bevölkerung schon in jungen Jahren eine stille Feiung eintritt. Die erzielte relative, also unvollkommene Immunität ist schuld an dem Auftreten allenfalls stark mitigierter Verlaufsformen, die meist übersehen werden. Dabei stützt man sich auf die allerdings in ihrer Spezifität ungesicherten und von anderen Autoren noch nicht bestätigten serologischen Befunde SEELIGERS (62d) und der Veterinärmediziner. SEELIGER selbst lässt diese Deutungsmöglichkeit offen. Für diese Ansicht spricht weiterhin der experimentelle Tierversuch mit aktiver Immunisierung bei Verwendung lebender Keime. Entgegen widersprechenden Ergebnissen von JULIANELLE (29); GRAHAM, LEVINE, MORRIL u. a., die wohl nicht lange genug immunisierten, konnten OLSON (47a); OSEBOLD und SAWYER (49b) sowie EVELETH wirksame Immunisierung zumindest bei Schafen erzielen. Beim Menschen wurden bisher keine Listerien-Schutz-Impfungen vorgenommen (s. 62a).

Im Sinne einer relativen Immunitätsentwicklung ist auch die Tatsache zu werten, dass gefährliche Zweitinfektionen mit *L. m.* bisher unbekannt geblieben sind.

2. Nach Ansicht anderer Autoren liegt die Ursache beim Keim selbst. Es ist durchaus denkbar, dass *L. m.* nur für den Neugeborenen ebenso wie für Kleintiere stark pathogen wirkt, während in späteren Jahren die krankmachende Kraft (Virulenz) nur gering ist. Vielleicht ist die Anpassung des ursprünglich nur tierpathogenen Bakteriums (Zoonose!) an den Menschen noch nicht abgeschlossen und man kann bisher nur von einer relativen Menschenpathogenität sprechen. Wir hätten dann wirklich eine noch junge Krankheit vor uns, eine Parallele zur Brucellosis abortus Bang.

Allerdings ist die Virulenz eines Keimes keine unveränderliche Grösse und abhän-

gig vom Alter, den Umgebungsbedingungen, durchgemachten Tierpassagen u. a. m. KROEGER (33), der Listerien als Begleitkeime bei Tuberkulose fand, zweifelt überhaupt an der Pathogenität der Listerien.

3. Wieder andere verlegen den Schwerpunkt bei der Beurteilung der Seltenheit auf die Resistenzlage des Makroorganismus. In diese Vorstellung passt die auffällige Empfänglichkeit von Kleinstkindern und Jungtieren, sowohl für die experimentelle (nur letztere) als auch für natürliche Listeriainfektion mit dem in diesem Stadium meist foudroyant tödlichen Verlauf als granulomatöse Sepsis. Diese Entwicklungsstufe ist ja eben durch Unreife aller Abwehrfunktionen und somit Ausbleiben jeder Immunkörperbildung gekennzeichnet. Später im Erwachsenenalter treffen wir hinsichtlich der Resistenz zunehmend umgekehrte Verhältnisse im Normalfall an. FLAMM (15a, d), einer der Hauptvertreter der Resistenztheorie, weist u. a. auf die enorme Seltenheit septischer Listerioseverläufe in dieser Altersstufe trotz bestehender Bakteriämie hin und erklärt sie mit einer natürlicherweise vorherrschenden hohen Allgemeinresistenz, die er auch den Grosstieren im Gegensatz zu den Kleintieren zubilligt.

Gleichsam ausgenommen aus diesem Schutze allgemeiner Resistenz scheinen auch in diesem Lebensalter lediglich zwei Organsysteme: das Zentralnervensystem und das Urogenitalsystem der schwangeren Frau. Die Häufung zentral-nervöser Verlaufsformen in dieser Gruppe wird besonders auf diese auch gegenüber anderen Erregern beobachtete natürlicherweise verminderte Organresistenz des ZNS zurückgeführt. Inwieweit hierbei zusätzliche Faktoren, Vorschäden, Viren als Infektbahner, eine konstitutionelle Schwäche bzw. eine besondere Eintrittspforte bei den einzelnen Betroffenen mit ins Spiel treten, ist eine durchaus offene Frage.

Die Schwangerschaft scheint bei Mensch und Tier einen Ausnahmezustand höchster Listerioseempfindlichkeit zu schaffen, hervorgerufen durch eine noch ungeklärte Affinität (chemisch?) zwischen L. m. und Placenta bzw. Foetalgewebe. Voraussetzung ist allerdings, dass der Keim zunächst in die Blutbahn gelangt. Die dann folgende lokalisierte Organerkrankung (Metritis und Endometritis) der Schwangeren wird aber in der Regel nur für die Frucht gefährlich, die ohne Behandlung meist abstirbt und zwar in ganz verschiedenen Stadien der Schwangerschaft (septische Granulomatose).

Im höheren Alter mit seiner abnehmenden Abwehrkraft werden septische Verläufe wieder viel häufiger beobachtet (62a). Den Beweis für den entscheidenden Einfluss der Resistenzlage auf das Angehen einer Listeriainfektion erbringen POTEL (55c); SEELIGER (62a) und FLAMM (15a) durch die in letzter Zeit immer häufiger gemachten Beobachtungen sog. sekundärer Listeriosen (POTEL). Die Listeriose entwickelte sich in diesen Fällen im Anschluss an ein die Widerstandskraft stark schwächendes anderes Grundleiden (z. B. Tuberkulose, Carcinom, Hodgkin, Viruserkrankungen u. v. a.) (33). Auch der Tierversuch ist an dieser Stelle zu erwähnen: URBACH und SCHABINSKI infizierten Meerschweinchen tödlich, wenn sie die Listerien nach einer längeren Hungerperiode verfütterten (66).

Es ist sicher falsch, einen der oben genannten Gesichtspunkte zu stark zu be-

tonen und darüber die anderen aus dem Auge zu verlieren. Die Auseinandersetzung zwischen einem Keim und seinem Wirtsorganismus ist immer ein Wechselspiel, ein Kampf, zu dem beide Teile beisteuern. Bei diesem Kampf werden in die eine Waagschale die Angriffsqualitäten des Keimes (Virulenz), in die andere die Abwehrqualitäten des Makroorganismus (Resistenz) geworfen. Gleichsam das Züngeln an dieser Waage stellen die immunologischen Vorgänge, messbar am Antikörperspiegel, dar. Hohe Antikörpertiter sprechen für ein Überwiegen des Wirtes, niedrige oder überhaupt keine nachweisbaren für ein Übergewicht des Keimes über seinen Wirt oder aber dafür, dass der Kampf gar nicht stattfand. Der Einstellung dieses labilen Gleichgewichtes zwischen Erreger und Organismus nach der einen wie nach der anderen Seite liegt im Falle der Listeriose offenbar ein ausserordentlich komplexes Geschehen zugrunde. Dafür spricht die grosse Vielfalt der beim Menschen beobachteten klinischen Verläufe. Die Reaktionsart auf die Invasion des Keimes unterliegt also starken individuellen Abwandlungen.

P A T H O G E N E S E

Welche Faktoren gestalten den Krankheitsverlauf nach Listeriainfektion?

Nach FLAMM (15d) kommt den Listerien beim Menschen eine dreifache Rolle zu:

1. als Saprophyten
2. als **Erreger lokaler Krankheitsprozesse**
3. als Sepsiserreger.

1. Wenige Keime (virulent oder avirulent) treffen auf einen vollresistenten Organismus. Folge: es kommt zu keinerlei Reaktionen seitens des Wirtes. Die Listerien werden entweder sofort abgetötet oder ausgeschieden, oder halten sich als harmlose Schmarotzer kürzere oder längere Zeit auf den Schleimhäuten (besonders Darm) des Wirtsorganismus. Bei einer Resistenzminderung können sie eventuell krankheitsauslösend wirken.

2. Eine ausreichend hohe Dosis virulenter Keime trifft auf einen resistenten Organismus: am Orte des Eindringens der Keime (Eintrittspforte) entwickelt sich ein lokaler Krankheitsprozess. Seltener siedeln sich die Keime im Rahmen der ersten flüchtigen Bakteriämie - die Lymphschanke wird offenbar leicht durchbrochen - an irgend einer anderen Stelle des Organismus an. Als einen solchen nach primärer Generalisation entstandenen metastatischen Infektionsherd erklärt man sich z.B. die Ausbildung einer listeriösen Meningitis ohne jeden erkennbaren katarhalischen Primoinfekt an der Eintrittspforte, die dann nicht mehr nachweisbar ist. Diese transitorische Bakteriämie besteht nach dem einmaligen Eindringen von Listerien in die Blutbahn nach FLAMM (15d) etwa 24 Stunden, wenn die von OSEBOLD und INOUE (49a) erhobenen Befunde bei intravenöser Infektion ihrer Versuchstiere auch für den Menschen gelten.

Beim Befall von Augen, Nasen-Rachenraum samt tiefen Luftwegen sowie Magen-Darmtrakt handelt es sich wohl vorwiegend um Primärinfekte, nicht um Metastasen (15d). Im Rahmen unserer Untersuchung interessiert besonders das Verhalten

von L. m. an den Schleimhäuten. Passiert der Keim eine völlig intakte Schleimhaut, z.B. der Nase? Einzelbeobachtungen scheinen dafür zu sprechen, z.B. der ANTON'sche Augenversuch, mit dem FLAMM und ZEHETBAUER (15c) durch einfache Installation einer ausreichenden Dosis normalvirulenter Keime eine eitrige listeriöse Keratoconjunktivitis erzeugten.

Einschränkend muss gesagt werden, dass sich die durch Versuche an tierischen Schleimhäuten ermittelten Verhältnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen. Leider liegen am Menschen gewonnene sichere Befunde über das Verhalten von L. m. an der Nasen- bzw. Rachenschleimhaut nicht vor.

Was den Begriff einer lokalen Schleimhautresistenz anlangt, so deuten manche Tierbefunde darauf hin, dass bestimmte Vorschäden an der Schleimhaut diese gewissermassen erst für die Listerien öffnen.

Nach ROLLE und MAYER (57) begünstigen krasse Futterumstellungen, denen zufolge sich Darmentzündungen entwickeln, die enterale Listeriainfektion bei Mäusen.

ASAHI u. M. (2) brachten ihren Versuchstieren Mikrotraumen in der Mund- bzw. Nasenschleimhaut bei und konnten erst dann erfolgreich L. m. inokulieren.

Die intranasale Infektion von Schafen zum Zwecke der experimentellen Erzeugung einer Encephalitis hat nur dann regelmässig Erfolg, wenn man gleichzeitig einen Schrittmacher anwendet, das sogenannte LEA (listeriosis enhancing agent) nach OLSON und SEGRE (47b). SEELIGER vermutet, dass sich hinter diesem LEA eine oder mehrere Virusarten verbergen. BELLER und ZELLER (3) gelang der Nachweis von L. m. auf den Kopfschleimhäuten von Rindern, die an bösartigem Katarrhalfieber, einer Virusinfektion, erkrankt waren. Sie messen den Listerien ätiologische Bedeutung zu. Bei Schweinen wurde vermehrte Listerioseempfindlichkeit nach Schweinepest (Virusinfektion) beobachtet (62a). Nach diesen Befunden scheint es angebracht, auch beim Menschen die Möglichkeit einer Virusinfektion (z.B. Virusgrippe oder Virusschnupfen) als wegbahnendes Moment für Listeriose zu diskutieren.

Manche Autoren fordern als Voraussetzung für das Angehen einer Listeriainfektion an intakten Schleimhäuten lediglich die Applikation einer ausreichenden Dosis virulenter Keime und weisen dabei auf eine noch nicht fassbare Toxinwirkung der Keime hin. Wenn man schon die unbedingte Notwendigkeit eines öffnenden Schleimhautvorschadens ablehnt, mag man wenigstens eine Änderung in der normalen Reaktionsweise der Schleimhaut als begünstigendes Moment, wenn nicht als eine Vorbedingung für die L. m. -Infektion anerkennen. Hier können wiederum die Versuche von ROLLE und MAYER (57) an Mäusen zitiert werden, nach denen die Listeriainfektion vom Darmkanal aus dann erfolgt, wenn die Eintrittspforte durch gleichzeitige subcutane Verabreichung von Bakt. coli - Toxin geöffnet ist. Übrigens eröffnet das Colitoxin nach Ansicht dieser Autoren nicht nur die Dünndarmkapillaren für die Erreger, sondern seine Wirkung erstreckt sich auch auf die Kapillarsysteme der übrigen Organe und besonders des Gehirns (Öffnung der Blutgehirnschranke).

Eine allgemeine Änderung der Reaktionslage, u. a. auch der Kapillarsysteme der Schleimhäute, dürfen wir auch während der Schwangerschaft annehmen. Es gelingt verhältnismässig leicht, gravide Tiere mit oral verabreichten Dosen zu infizieren,

die für nicht gravide völlig ungefährlich sind. Bei trächtigen Nagetieren scheint die Allgemeinresistenz besonders stark herabgesetzt zu sein, so dass mit solchen Dosen letale Infektionen ausgelöst werden können (POTEL 55a; HAHNEFELD und NISOLK 24; GRAY u. M. 20). Möglicherweise öffnet sich die Schleimhaut im Rahmen der allgemeinen stärkeren Durchsaftung für L. m., so dass auf diese Weise die Keime viel rascher als sonst in die Blutbahn gelangen. Von der Schleimhaut aus erkrankt dann sehr bald das regionale Lymphsystem. So erfolgt die Propagation der Keime auf lymphogen-haematogenem Wege.

3. Eine hohe Dosis virulenter Keime trifft auf einen in seiner Resistenz stark geschwächten Organismus: L. m. übernimmt nach dem Einbruch in die Blutbahn die Rolle eines Sepsiserregers. Die pyämische Verbreitung des Erregers mit der Ausbildung miliarer Nekrosen erfolgt entweder direkt anschliessend an den ersten Einbruch über die Eintrittspforte oder es kommt zu einer sekundären Generalisation von einem primären Infektionsherd aus (sekundäre Bakteriämie).

Das sporadische Auftreten der Listeriose weist daraufhin, dass zur Entstehung einer Infektion bestimmte praedisponierende Momente vorhanden sein müssen (57). Der eigentliche Krankheitsverlauf ist abhängig von Infektionsdosis, Virulenz, Eintrittspforte und besonders der aktuellen Resistenzlage des infizierten Organismus.

KLINIK DER LISTERIOSE BEIM MENSCHEN

unter besonderer Berücksichtigung der die Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde interessierenden Verlaufsformen.

Ähnlich wie beim Tier weist die menschliche Listeriose eine Vielfalt von klinischen Verlaufsformen auf, was ihre diagnostische Erkennung allein von der Klinik her ausserordentlich erschwert. Das Fehlen eines charakteristischen Krankheitsbildes ist wohl auch schuld daran, dass die Krankheit erst so spät entdeckt wurde. Die Verfeinerung der diagnostischen Methoden hat dazu geführt, dass listerioseähnliche Erkrankungen seltener wurden. Hierzu gehören auch besonders ätiologisch ungeklärte fieberhafte Infekte mit Drüsenschwellungen sowie manche nichtgeklärte Hirnhautentzündung (LOEBELL 39).

Man kann die Listeriose vereinfachend in zwei Grundverlaufsformen einteilen:

1. isolierte Organerkrankungen
2. septische Allgemeinerkrankungen

Der klinische Verlauf lässt altersmässig bedingte Unterschiede erkennen. Beim Neugeborenen und Säugling wie beim Jungtier herrscht die septisch granulomatöse Verlaufsform vor, im Kindes- und Erwachsenenalter tritt dagegen zunehmend die Erkrankung des zentralen Nervensystems in den Vordergrund (62a). Auch Ausnahmen von dieser Regel werden gesehen. Von einer Altersdisposition im strengen Sinne kann nicht die Rede sein, da die Erkrankung bisher in jedem Lebensalter beobachtet wurde.

Ihre klinische Vielfalt sichert der Listeriose das Interesse vieler medizinischer Fachgebiete, so auch der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde.

Die Unsicherheit des Klinikers den verschiedenen noch vielfach unerforschten Erscheinungsbildern der Listeriose gegenüber drückt sich auch darin aus, dass beinahe jeder Autor einen eigenen Einteilungsversuch unternimmt, um Ordnung in das eher verwirrende klinische Bild zu bringen.

Die einfache Einteilung nach dem zeitlichen Verlauf in akute bis hyperakute, subakute, chronisch-protrahierte und abortive Formen führt nur dann weiter, wenn man gleichzeitig gestützt auf die klinische Erfahrung nach SEELIGER (62a) folgende Verlaufsformen abgrenzt:

- a) die anginös-septische Form mit oder ohne Mononukleose
- b) die okuloglanduläre Form mit Conjunktivitis
- c) die cervico-glanduläre Form
- d) die zentralnervöse Form mit Meningitis, Meningoencephalitis, Encephalitis, Psychosen und Folgezuständen
- e) die Granulomatosis septica und typhös-pneumonische Form
- f) die Granulomatosis infantiseptica (Neugeborenenlisteriose ohne Meningitis)
- g) die Schwangerenlisteriose
- h) weitere Formen (exanthematische, venerische usw.)

SEELIGER betont, dass Mischformen, die sich nicht in dieses Schema einordnen lassen, häufig sind. Auch weist er darauf hin, dass klinische Erscheinungen und Verlaufsform nicht immer parallel gehen müssen, z.B. findet sich das klinische Bild einer Meningitis gelegentlich bei septicämischer Neugeborenen-Listeriose. Der auf pathogenetischen Vorstellungen fussenden Einteilung von FLAMM und KREPLER (15a) hält SEELIGER entgegen, dass der vorwiegend septische Charakter der Listeriose mit ihrem ausserordentlich stark wechselnden Organbefall und der noch weitgehend ungeklärten Pathogenese jedem derartigen, starren Einteilungsprinzip widerspreche. Um einerseits dem Einwand SEELIGERS zu begegnen, andererseits berechnete pathogenetische Erwägungen nicht ganz ausser Acht zu lassen, schlagen wir vor, die Einteilung FLAMMs mit der leicht abgeänderten Einteilung von SEELIGER zu kombinieren. Danach fassen wir die Listeriose klinisch wie folgt zusammen: (62a, 15a)

Gruppe A

Organlisteriosen im Bereich der Eintrittspforte

- a) okuloglanduläre Form
- b) cervico-glanduläre Form
- c) Lymphangitis listeriosa

Gruppe B und C: Früh- und Spätgeneralisation

Gruppe B

anginös-septische Form mit und ohne Mononucleose

Gruppe C₁

Organlisteriosen nach hämatogener bzw. lymphogener Streuung.

- a) zentral-nervöse Verlaufsform mit Meningitis, Meningo-Encephalitis, Encephalitis, Psychosen und Folgezuständen
- b) Schwangerenlisteriose

Gruppe C₂

Generalisierte miliare Listeriosen

a) Granulomatosis septica und typhös-pneumonische Form

b) Granulomatosis infantiseptica

Gruppe D

Mischformen und abortiv verlaufende Formen

Andere Einteilungen stammen von GUTZEIT (21), POTEL (55) und MOROSKIN u. M. (zit. 55). Den HNO-Arzt interessieren besonders die anginös-septische Form mit und ohne Mononukleose, die cervico-glanduläre Form und die Listeriose des ZNS (39). Am Rande haben für ihn auch noch die oculo-glanduläre Form und die Schwangeren- sowie die Neugeborenenlisteriose eine gewisse Bedeutung.

Anginös-septische Verlaufsform der Listeriose (Infektiöse Mononukleose mit Listerienbefund).

Wir verstehen unter Mononukleose eine relative oder absolute Vermehrung der mononukleären Elemente des Blutes, also der Lymphozyten und ihrer Abkömmlinge, der Lymphomonozyten, Plasmazellen, Monozyten sowie atypischer mononukleärer Zellen (45b). NYFELDT (45b) grenzt die Monozytose von der Mononukleose ab. Es handelt sich dabei nach ihm ausschliesslich um eine Vermehrung der Monozyten des peripheren Blutes. In der Listerioseliteratur werden beide Begriffe synonym angewandt.

Seit FILATOW, GLANZMANN (18) u. v. a. gilt es als erwiesen, dass es ein klinisch einheitliches Krankheitsbild gibt, das Drüsenfiebersyndrom (= infektiöse Mononukleose), das einen gesetzmässigen Ablauf zeigt und neben dem haematologischen Hauptsymptom der Mononukleose (70 - 90% bei absoluter Vermehrung der weissen Blutkörperchen) folgende andere Charakteristica aufweist:

Die Patienten erkranken akut an einer fieberhaften katarrhalischen oder pseudomembranösen Angina mit Drüenschwellung (bis Pflaumengrösse) vor allem im Halsbereich, aber auch generalisiert, mit Leber- und Milzschwellung und gelegentlich sogar Ikterus. Die Temperaturen bewegen sich um 38 - 39°C. Im Rahmen der heftigen katarrhalischen Erkrankung des Rachenraumes werden gelegentlich eitrige Tonsillitis, Pharyngitis, ulceröse Stomatitis, Sinusitis und Begleitconjunktivitis beobachtet. Die Abszessneigung ist gering.

Der Verlauf ist vorwiegend gutartig, nach 3 - 4 Wochen anhaltendem Fieber tritt meist spontane Heilung ein. Oft kommt es allerdings zu einer monatelangen Rekonvaleszenz. Komplikationen sind selten. Gelegentlich wurden Übergänge zur meningitischen und meningoencephalitischen Verlaufsform mit entsprechenden prognostischen Einschränkungen beschrieben (s. SEELIGER 62a).

Die differentialdiagnostische Abgrenzung gegenüber Angina lacunaris, Plaut-Vincent, Grippe, Diphtherie, dem Initialstadium eines Boeck, sowie Röteln gelingt ausser über den Erregernachweis vor allem durch das weisse Blutbild.

Bei allen den genannten Erkrankungen zeigt sich eine ausgeprägte Leukozytose, während beim Pfeifferschen Drüsenfieber die charakteristische periphere Mononuk-

leose mit vorwiegend Lymphomonozyten imponiert. Diese Zellen leiten sich vom lymphatischen Reticulum ab und weisen auf eine besondere Reaktionslage des RES hin. Die haematologische Differentialdiagnose muss eine lymphatische Leukämie, akute Leukämien und bei Leukopenie eventuell Agranulozytose berücksichtigen. Der ausgedehnte Befall des Rachenraumes mit Affektion der Drüsen des Halses deutet auf die wahrscheinliche Eintrittspforte hin (62a). Eine lympho- und haematogene Streuung führt zu den übrigen Erscheinungen (39). Dieses Syndrom, das den Klinikern wegen der charakteristischen Veränderungen des Blutbildes schon früh aufgefallen ist, ist im internationalen Schrifttum unter 21 verschiedenen Bezeichnungen (zit. NYFELDT 45b) bekannt.

So geschlossen uns auch das klinische Bild erscheinen mag, an einer einheitlichen Ätiologie der Erkrankung bestehen berechtigte Zweifel. Die Tendenz geht heute dahin, eine bzw. mehrere Virusarten als Erreger anzunehmen (SEELIGER u. a. 62a). Epidemiologische Beobachtungen veranlassten schon GLANZMANN 1930 in seiner bekannten Monographie über das lymphohaemoide Drüsenfieber (18), eine Virusgenese anzunehmen. Durch virologische Untersuchungen ist inzwischen diese Hypothese sehr wahrscheinlich gemacht worden. Über mehr oder weniger erfolgreiche Übertragungsversuche auf Affen mit bakterienfreiem Material (Blut, Rachenspülflüssigkeit, Lymphknotensuspensionen) von frischen Fällen infektiöser Mononukleose, z. T. sogar in mehreren Passagen, haben van den BERGHE, LISSENS und KOVACS; VERLINDE, SONNAVILLE und MASTENICKS; SOHIER, LEPINE und SAUTTER (zit. 15a), ferner WISING (71) berichtet.

WISING gelang auch einmal die Übertragung von Mensch zu Mensch mit einer grösseren Blutmenge, während ihm dies mit kleineren Mengen ebenso wenig gelang, wie auch anderen Autoren (EVANS, JULIANELLE; BIERBAUM und MOORE, zit. nach FLAMM 15a).

Die Darstellung des Virus ist bis heute allerdings noch nicht gelungen. Die Serologie gibt dem Arzt aber noch ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel an die Hand. Nach Paul-Bunnell finden sich bei einem Teil der Kranken, die Angaben schwanken zwischen 30 und 70%, im Blutserum heterophile Antikörper, welche Hammelblutkörperchen zur Agglutination bringen. Während Normalseren oder Seren von anderen Erkrankungen höchstens in einer Verdünnung von 1 : 4 Hammelblutkörperchen agglutinieren, findet sich beim Drüsenfieber eine Agglutination in viel höherer Verdünnung (Grenzwert 1 : 64 im Paul-Bunnell-Test).

Eine positive Paul-Bunnell-Reaktion scheint für die Virusgenese eines Drüsenfiebers zu sprechen. Allerdings ist die Virusspezifität dieser serologischen Reaktion noch nicht hinreichend gesichert. Die Lücke der Paul-Bunnell negativen Fälle, die die Serologie offen lässt, scheint auf mindestens noch eine weitere Ursache neben dem Virus hinzuweisen.

1929 hat NYFELDT als erster Listerien in Reinkultur aus dem Blut von Patienten züchten können, die unter dem klassischen Bild einer infektiösen Mononukleose erkrankt waren (45a). NYFELDT glaubte, damit den eigentlichen Erreger des menschlichen Drüsenfiebers gefunden zu haben und nannte den Keim "Bakterium

monozytogenes hominis" in Anlehnung an das bei Kaninchen isolierte Bakt. monozyt. von MURRAY, WEBB und SWANN, deren Arbeit (44) ihn überhaupt zur Suche nach einem bakteriellen Erreger angeregt hatte. NYFELDT konnte in der Folgezeit durch den noch mehrere Male gelungenen Listeriennachweis bei Drüsenfieberfällen seine These stützen. Auch andere Autoren meldeten gleichlautende Befunde, die in mehreren Fällen nicht nur serologisch durch beweisende Titerbewegungen, sondern auch bakteriologisch gesichert wurden (WEBB 70; BILIBIN 5; URBACH und SCHABINSKI 66; LANG 35; SEELIGER 62a; MOROSKIN zit. 62a u. a.). Bald wurde allerdings heftige Kritik an den Befunden NYFELDTs laut, da es vielen Untersuchern trotz intensiver Suche nicht gelang, bei ihren offenbar virogenen Mononukleosefällen Listerien nachzuweisen (BECKER (1931); WISING (1942) 71; JANEWAY und DAMMIN 27; BENAZET; SOHIER sowie HARVIER zit. 15a). Diese Autoren lehnten jeden ätiologischen Zusammenhang zwischen Listeriainfektion und infektiöser Mononukleose ab. Besonders fiel dabei ins Gewicht, dass es im Tierversuch nicht gelungen war, die Bildung heterophiler Antikörper mit L. m. zu stimulieren. Die Seren reagierten durchweg Paul-Bunnell-negativ. WISING (71) gelang auch nicht, im Affenversuch mit L. m. eine drüsenfieberähnliche Erkrankung zu erzeugen. Die ursprüngliche Ansicht NYFELDTs ist inzwischen durch den Nachweis der Virusübertragung widerlegt.

Die Diskussion um die pathogenetische Bedeutung der Listerien bei den Drüsenfieberfällen, wo sie einwandfrei isoliert werden konnten, dauert bis heute an. Dadurch ergibt sich für uns folgende Fragestellung:

1. Waren die Listerienfunde NYFELDTs und der anderen Autoren bei infektiösen Mononukleose-Patienten ein Zufallsbefund? Kommt diesen Keimen die gleiche Rolle zu, wie z. B. den Influenza-Bakterien (*Haemophilus influenzae* Pfeiffer) bei Grippe? (JORKE 28).

2. Handelt es sich in diesen Fällen um Doppelinfektionen durch Virus und L. m. und kommt dabei den Listerien als Mischinfizienten eine gewisse pathogenetische Bedeutung zu?

3. Ist L. m. in den beschriebenen Mononukleosefällen der alleinige Erreger? Eine klare Antwort auf diese Fragen ist bei dem heutigen Stand der Kenntnisse noch nicht möglich. Die Serologie lässt uns dabei im Stich. Auch STANLEYs einzig auf die Serologie aufgebauten Untersuchungsergebnisse - noch dazu an einem zahlenmäßig viel zu unbedeutenden Material erhoben - haben bestenfalls arbeitshypothetischen Wert. STANLEYs Untersuchungen (63a, b) lagen nur 20 einschlägige Krankheitsfälle zugrunde. Die Listeriatiter erreichten nur Höhen, die von SEELIGER als nicht beweiskräftig angesehen werden. STANLEY erarbeitete drei Gruppen:

Gruppe	Paul-Bunnel-Test	Listeria-Agglutination	Prozentsatz
A	pos.	pos.	35
B	pos.	neg.	35
C	neg.	neg.	30

Während die Angabe des Prozentsatzes rein zufälliger Natur ist, könnten sich hinter den drei Gruppen STANLEYs drei verschiedene Ursachen der infektiösen Mononukleose verbergen. NYFELDT (45b) gibt sie an:

1. Virus- oder Virusgruppe (Gruppe B)
2. L. m. (Gruppe A)
3. noch unbekannte Ursache (Gruppe C)

Bei der infektiösen Mononukleose mit Listerienbefund fällt der klinisch gutartige Verlauf auf. Es handelt sich um eine septische Erkrankung, die Lymphschanke ist durchbrochen, die Listerien kreisen im Blut, aus dem man sie züchten kann. Wir erwarten ein schweres Krankheitsbild mit dubiösem Verlauf. Statt dessen scheint sich eine Art Gleichgewicht zwischen Erreger und Wirt einzustellen und nach 3 - 4 Wochen tritt spontane Heilung ein.

Die Erklärung hierfür ist wohl in der Lymphomonozytose zu suchen, die eine besondere Reaktionslage des Lymphoreticulum widerspiegelt, eine Art Generalmobilmachung, die es dem betreffenden Wirt ermöglicht, relativ leicht mit den Listerien fertig zu werden (15a). Ein massiver Erregereinbruch scheint nicht vorzuliegen. Ob diese besondere Reaktionsweise auf eine Modifizierung der Empfänglichkeit durch geringgradige Vorinfekte, die eine gewisse Grundimmunität (URBACH, SCHABINSKI) bedingen, zurückzuführen ist, (FLAMM 15a) sei dahingestellt. Andererseits könnte auch eine relativ geringe Infektionsdosis und eine ganz bestimmte Eintrittspforte (Waldeyer'scher Schlundring) dahinterstehen. Schliesslich wäre es denkbar, dass der vorausgehende Virusinfekt bei Doppelinfektion durch Stimulierung der Mononukleose eine für die nachfolgende Listeriainfektion besonders günstige Situation schafft (15a).

Die Anerkennung einer echten Mononucleosis listeriosa würde wahrscheinlich leichter fallen, wenn es gelänge, die Vermutung SEELIGERs zu bestätigen, dass jede Listerioseerkrankung regelmässig im Anfang mit einer peripheren Mononukleose einhergehe, die allerdings dann, wenn eine Listeriose klinisch manifest werde und zur bakteriologischen Untersuchung gelange, nicht mehr nachweisbar sei (62a). SEELIGER verweist dabei auf die monocytogene Eigenschaft des Keimes. Seit den Untersuchungen STANLEYs weiss man, dass sich nicht nur mit lebenden Listerien (in geringer Dosis), sondern auch mit dem chemisch gewonnenen Listerienlipoid bei Kaninchen und einigen anderen kleinen Nagern regelmässig Mononukleososen erzeugen lassen (63). STANLEY nennt diesen Lipoidextrakt MPA (Monocytosis producing agent). Nun lassen sich allerdings beim Kaninchen auch mit anderen Keimen, z. B. Erysipelothrix, experimentell Monozytosen hervorrufen, was darauf hindeutet, dass es sich dabei um eine artspezifische Reizantwort des Kaninchens auf verschiedene Schädlichkeiten, nicht aber um eine Erreger-spezifische Eigenschaft von L. m. han-

delt. Ein pathogenetischer Hinweis lässt sich aus den Versuchen von PONS und JULIANELLE sowie MURRAY, GIRARD (29, zit. 62a) ableiten. Dabei stellten sie einen stark mitgierten Listerioseverlauf bei mit MPA vorbehandelten Kaninchen fest im Gegensatz zu nicht damit vorbehandelten Tieren, die tödlich erkrankten, wenn man sie mit einer grösseren Dosis L. m. infizierte. Bei der Beurteilung dieser Befunde in ihrer Bedeutung für den Menschen ist Vorsicht geboten.

Gesichert ist durch die Beobachtung von KREPLER, FLAMM, ECK, FINEGOLD, BINDER, LINE und APPLETON (zit. 41c), dass man von einer lokalen monozytogenen Eigenschaft der Listerien auch beim Menschen sprechen kann. Es liess sich nämlich in gesicherten menschlichen Listeriosefällen zwar nicht im Blut, aber in Exsudaten (z.B. Drüseneiter), im Liquor und im Gewebe häufig eine auffallende Zunahme mononukleärer Zellen nachweisen, die aus dem Reticuloendothel stammen und Makrophagen entsprechen dürften. Intrazellulär finden sich gelegentlich Listerien (z.B. 15a). POTEL (55c) betrachtet übrigens die Diskussion um das Listeriendrüseneiter als beendet. Er tritt für eine strikte Trennung der virogenen Mononukleose einerseits, die er als ätiologische Einheit betrachtet, und seltener Drüseneiter-ähnlicher Verläufe der Listeriose andererseits ein. Diese beiden verschiedenen Krankheitsbilder hätten nur zufällig ein Hauptsymptom - die Mononukleose - gemeinsam, was zu Verwechslungen geführt habe. Er reiht die anginos-septische Verlaufsform der Listeriose in seine Gruppe der adenoiden Listeriosen ein und erklärt die starke Vermehrung mononukleärer Zellen mit dem betonten Drüseneiterbefall bei diesen Verlaufsformen. Bei anderen Verlaufsformen der Listeriose seien die Drüsen nicht stärker befallen, weshalb auch keine peripheren Monozytosen dabei nachweisbar würden (55c).

Schliesslich könnte die Mononukleose - nun einmal ganz von der Ätiogenese abgesehen - eine alterskonstitutionell bedingte, prognostisch als besonders günstig zu bewertende Reizantwort des jugendlichen Organismus auf vielleicht besonders modifizierte Infektionen (Befall des Lymphsystems?) mit den verschiedensten Infektionserregern sein (z.B. Viren, Listerien und noch unbekannte Ursachen). Auffälligerweise ist nämlich das resistenzstarke jugendliche Erwachsenenalter von dieser Erkrankung bevorzugt befallen. Solange die Existenz einer echten Mononucleosis listeriosa nicht ausgeschlossen werden kann, ergibt sich für den HNO-Arzt folgende praktische Forderung: In allen Fällen von infektiöser Mononukleose, besonders aber in Paul-Bunnell-negativen Fällen, muss nach Listerien gefahndet werden. Dabei muss daran gedacht werden, dass diese Art der Listeriose auch abortiv mit oder ohne Mononukleose verlaufen und klinisch als unklarer fieberhafter Infekt imponieren kann (62a, 39). Der bakteriologische Nachweis kann aus dem Blut, aus Rachenabstrichen (positive Befunde bei der Jenenser Heimpepedemie - URBACH und SCHABINSKI (66) und evtl. aus Lymphknotenpunktaten versucht werden. Bei meningitischen Verlaufsformen empfiehlt es sich selbstverständlich, den Liquor zu untersuchen. Über listeriapositive Liquorfälle berichtet SEELIGER (62a). Zur weiteren Sicherung der bakteriologisch gewonnenen Diagnose sind mehrmalige serologische Untersuchungen (KBR, Listerien-Widal und Paul-Bunnell) **notwendig**, um eventuell

beweisende Titerbewegungen aufzudecken. Falls Listerien nachgewiesen werden, ist ihre genaue Typenspezifizierung vor allem im Hinblick auf die epidemiologischen Zusammenhänge wichtig, wie das Beispiel der Jenenser Heimepidemie beweist. Besonders wenn sich ZNS-Komplikationen einstellen, hat der Nachweis von Listerien, die sich vermutlich sowohl hinter Paul-Bunnell-positiven wie Paul-Bunnell-negativen Fällen verbergen, praktische therapeutische Konsequenzen (s. unter Therapie)(62a).

Cervico-glanduläre Listeriosen

SEELIGER zitiert in seiner Monographie vier unter diesem Bild verlaufende bakteriologisch gesicherte Listeriosefälle.

Sie zeichnen sich durch Abszessbildung besonders im Bereich der zervikalen und submandibulären Lymphdrüsen aus. Der Verlauf ist meist eher chronisch (62a). In dem von SEELIGER und VOGELS beschriebenen Fall (62d) hatte sich an der linken Halsseite ein Tumor von Faustgrösse ausgebildet. Teils erfolgt nach eitriger Einschmelzung der Drüsenanschwellung spontaner Durchbruch mit Bildung einer hochinfektiösen Fistel, teils entleert sich der Listeria-haltige Eiter erst nach Incision. Er ist blutig tingiert und enthält oft reichlich mononukleäre Elemente, in denen die Erreger intrazellulär nachgewiesen werden konnten (62d). Der Abszess ist gelegentlich gekammert oder weist fingerförmige Ausbuchtungen auf. Erhöhte Temperaturen brauchen nicht vorhanden zu sein. Der Befund ist - übrigens auch histopathologisch - zum Verwechseln ähnlich mit einer tuberkulösen Lymphadenitis, mit der er auch häufig vergesellschaftet angetroffen wird (62a). Auch die glanduläre Form der Tularämie muss wegen des gleichen Aussehens in die Differentialdiagnose einbezogen werden (MARCALEK u. M. 42 u. a.). Weiterhin ist an einen bösartigen Tumor, z. B. Carcinom- oder Sarkometastasen nach lymphogener Aussaat, an eine Lymphogranulomatose, luische Gummen, Aktinomykose u. a. seltenere mit Lymphknotenanschwellung einhergehende Prozesse zu denken (62d). Die Diagnose gelingt nicht klinisch, sondern ausschliesslich durch den Bakteriennachweis aus dem Drüseneiter. Eventuell können auch hier Rachenabstriche einen positiven Befund ergeben. Serologische Untersuchungen können weitere Aufschlüsse geben. Der Tierversuch auf Tuberkulose ist zweckmässig sofort anzuschliessen.

Charakteristisch für diese Krankheitsform scheint zu sein, dass sie bisher vorwiegend bei alten Menschen beobachtet wurde (62a). Die Abhängigkeit des Angehens der Listeriainfektion von einem die Resistenz herabsetzenden Primärschaden tritt bei den bisher unter diesem Bild geschilderten Fällen besonders klar zu Tage. In zwei von den vier beschriebenen Fällen entwickelte sich die Drüsenlisteriose als sekundäre Listeriose (POTEL) auf dem Boden einer vermutlich schon länger bestehenden Drüsentuberkulose. Das Greisenalter mit seiner verminderten Infektionsresistenz (62d) ist nur eine der die Listeriose des Menschen und besonders diese chronische Verlaufsform begünstigenden Ursachen, auf die hier im Zusammenhang noch einmal hingewiesen wird.

Tuberkulose, Leukämie, Hodgkinsche Krankheit, Tumoren, Lues, Diabetes (62d) sowie nach BOESE auch eine länger dauernde Cortisontherapie (7) stellen ebenfalls den Ausbruch einer Listeriose fördernde Faktoren dar.

Die potentielle Gefährdung der Umgebung durch die im Eiter ausgeschiedenen Erreger (62d) sowie die Gefahr, in der der Patient selbst schwebt im Hinblick auf einen möglichen Einbruch der Listerien in die Lymph- und Blutbahn mit drohendem Befall des ZNS, zwingen einerseits zur Isolierung der Kranken, andererseits zur gezielten antibiotischen Therapie. Unter Umständen empfiehlt sich die Incision und Drainage des chronischen Eiterherdes mit lokaler Instillation von Antibiotica.

Rechtzeitige Erkennung und Therapie vorausgesetzt, ist die Halsdrüsenlisteriose als prognostisch nicht ungünstig zu bewerten.

Die Gefahr einer durch haematogene Streuung entstandenen meningitischen Komplikation wird durch den Fall eines 15-jährigen Jungen belegt, der im Anschluss an einen wahrscheinlich schon mit Listerien und Tuberkeln mischinfizierten und nach Incision lange fistelnden Halsdrüsenabszess an einer schweren Meningitis erkrankte, wobei sowohl Listerien als auch Tuberkeln aus dem Liquor gezüchtet werden konnten (62a, zit. 40).

Andere Listerioseformen mit gelegentlichem HNO-Befund

Aus der Gruppe der Organlisteriosen im Bereich der Eintrittspforte ist zunächst die oculoglanduläre Verlaufsform zu nennen. Abgesehen davon, dass im Rahmen von anginös-septischen, zentralnervösen sowie septischen Listeriosen wiederholt Begleitconjunktivitiden gesehen wurden, ist auch eine isolierte Augenlisteriose mehrfach beschrieben worden, besonders eingehend an 35 Fällen von FLAMM und ZEHETBAUER (15c). Bei der besonderen Empfänglichkeit der conjunktivalen Schleimhäute kommt es hauptsächlich durch Schmierinfektion zu einer spezifischen eitrigen Keratokonjunktivitis, das gleiche Bild wie nach experimenteller conjunktivaler Infektion (Anton-Test). Die Übertragung von listeriainfiziertem Material z.B. bei Fisteln der Halsdrüsenlisteriose mit den Fingern auf die eigene Bindehaut im Sinne einer Autoinfektion ist durchaus denkbar.

Russische Autoren berichten über 9 Fälle von Augenlisteriose, die mit Conjunktivitis und gleichzeitig starker Schwellung der Parotis und Submandibularis einhergingen, ein Befund, der auch für das Fachgebiet der HNO-Heilkunde Bedeutung hat (PLETNEWA, STIKSOWA 53). Dabei bestand gelegentlich bis zu 40 Grad Fieber und eine relative Lymphozytose von 70%.

In seltenen Fällen heilen solche lokalisierten Listeriakonjunktivitiden nicht spontan aus, sondern es entwickelt sich anschliessend eine eitrige Listeriameningitis, wobei die Erreger möglicherweise über den perineuralen Lymphweg zu den Hirnhäuten gelangen (BEUTE, MEYLER und SIRKS 4). An einen in den Bindehäuten gelegenen Ausgangsherd muss deshalb bei jeder Listeriose des ZNS gedacht werden. Energische Lokaltherapie ist anzuraten.

Eine isolierte Nasenlisteriose wurde bisher noch nicht beschrieben. Einzelne Beobachtungen, nach denen Listerien auf den Schleimhäuten der Nase nachgewiesen werden konnten, müssen deshalb besonders auffallen. Bei genauer Durchsicht der Literatur fand sich nur der Fall eines 15-Monate alten Kindes mit Infektion der oberen Luftwege und Krampfanfällen, aus dessen Nasen- und Rachenraum ROY Listerien isolieren und züchten konnte. Die Krankheitserscheinungen verschwanden nach Achromyngabe innerhalb eines Tages (s. 62a).

SCHAMESOWA (59) wies in der Rachenspülflüssigkeit eines 35-j. Mannes, der an einer septischen Listeriapneumonie ad exitum kam, L. m. nach. Post mortem konnten auch aus den Halsdrüsen Listerien gezüchtet werden. Der autopsische Befund deckte neben einer nekrotisierenden abszedierenden Herdpneumonie und eitrig-nekrotisierenden Bronchitis septische Geschwüre an der linken Mandel, der Mundschleimhaut und besonders der Nasenscheidewand auf. Diese Geschwüre sind mit einiger Wahrscheinlichkeit auf die Listerieninfektion zurückzuführen. Das Bild erinnerte an Befunde, wie man sie gelegentlich bei Agranulozytose beobachten kann.

Symptome vonseiten der Nase, z.B. Sinusitis, Pansinusitis, eitrige Rhinitis wurden zwar im Verlauf zentral-nervöser und septischer Listeriosen einige Male beobachtet, doch wurden Schleimhautabstriche auf Listerien entweder überhaupt nicht oder zu spät - nach antibiotischer Therapie - angefertigt, so dass die spezifische Ätiologie dieser Nasenerscheinungen nicht gesichert ist.

NYFELDT (45a) berichtet z.B. von einer Sinusitis im Verlauf einer anginös-septischen Listeriose, BINDER, DIEHL, WEISS und RAY (6) von Pharyngitis und Nasenfurunkel bei gesicherter Listeria-Meningoencephalitis, POHLMANN und BOESE (54) von Sinusitis bei einer unter dem Bilde einer Polyarthrits rheumatica mit meningealen Symptomen verlaufenen Listeriose (L. m. positiver Liquor). Grippeähnliche katarrhalische Erscheinungen, die sich unter Umständen ganz auf die Nase konzentrieren können, sind nach den Beschreibungen z.B. von KIEHL und von REED u. M. (32, 56) öfters als Prodromi im Rahmen einer Listeriose des ZNS zu erwarten. Besondere Beachtung verdient in diesem Zusammenhang folgender von URBACH und SCHABINSKI (66) beschriebene Fall:

"Eine 25-jährige Hausangestellte bot das Bild einer Pansinusitis. Trotz Nebenhöhlenoperation blieb wegen des remittierenden Fiebers der Verdacht auf kryptogene Sepsis bestehen. Die Kultur auf L. m. aus dem Nierenurin verlief positiv. Langsame Besserung unter hohen Dosen von Penicillin. Heilung. Typendifferenzierung des Keimes: Typ 4".

Besonders im Hinblick auf den letzten Fall kann man im Krankengut von chronischen eitrigen Rhinitiden und Nasennebenhöhlenprozessen einen bestimmten sicher niedrigen Prozentsatz an echten lokalisierten Organlisteriosen der Nase vermuten, insbesondere wenn man die Möglichkeit einer aerogenen Infektion gelten lässt. Besonders wird der HNO-Arzt bei Fällen, die auf die übliche Therapie nicht ansprechen, an diese seltene listeriöse Erkrankung denken müssen.

Der Beweis für die Richtigkeit der Annahme einer Nasenlisteriose kann nur durch

systematische bakteriologische Untersuchungen von Nasen-Schleimhautabstrichen und Eiterpunktaten auf Listerien erbracht werden, und zwar ist der Versuch, im Verdachtsfall listeriahaltiges Material zu gewinnen, bereits vor Therapiebeginn und eventuell wiederholt zu empfehlen.

Ebensowenig wie isolierte Nasenlisteriosen gelangten bisher Organlisteriosen des Ohres zur klinischen Beobachtung. Chronisch entzündliche und eitrige Prozesse an diesen beiden Organen werden fast immer erst dann berücksichtigt, wenn man sie als Ausgangsherd einer ersten Listerioseverlaufsform, also einer septischen oder zentral-nervösen Komplikation, in Verdacht hat. Die zu diesem Zeitpunkt zur Klärung der Eintrittspforte unternommene bakteriologische Untersuchung z. B. des Ohrabstriches verlief bisher fast immer negativ. Der Grund hierfür liegt wohl in der Sofortwirkung der bereits eingeleiteten Chemotherapie.

So wurde die pathogenetische Bedeutung der Otitis media mit anschliessender Mastoidoperation in dem von KAPSENBERG (31) beschriebenen Fall einer Listeriameningitis nicht bakteriologisch gesichert. Auch die Bedeutung der beiderseitigen Otitis media und Mastoiditis bei dem von BURN (8) veröffentlichten Fall eines 53-jährigen, der an Listeriameningitis und -sepsis innerhalb von etwa 14 Tagen ad exitum kam, ist bakteriologisch nicht geklärt worden.

Über die tatsächliche Häufigkeit von Ohrlisteriosen mit und ohne nachfolgende Generalisation lassen sich somit keine verbindlichen Aussagen machen. Im übrigen liegen bei ihnen die gleichen Verhältnisse vor, wie sie oben bei der Nasenlisteriose geschildert wurden.

Als Nebenfund bei septischen Neugeborenenlisteriosen sei ausser auf die listeriösen Granulome an der Rachenhinterwand, die gelegentlich pathognomonische Bedeutung gewinnen können, auch auf die manchmal anzutreffenden granulomatös-eitrigen Otitiden hingewiesen (REISS, POTEL 55; SEELIGER 62a u. a.).

Angesichts der Bedeutung der Schwangeren-Listeriose für die perinatale Sterblichkeit, die nach BREUNIG und FRITZSCHE höher liegt als die Letalität an Lues connatalis und Toxoplasmose und nach ALEX (1) mit der Bedeutung der Erythroblastose verglichen wird, seien kurz die Symptome erwähnt, die eine mit Listerien infizierte Schwangere unter Umständen auch einmal in die Praxis eines HNO-Arztes führen können. Nach ALEX (1) und POTEL (55) wird in einigen günstigen Fällen die Frühsymptomatik einer Schwangerenlisteriose folgendermassen fassbar: Manche Gravide erkrankten nämlich einige Tage oder Wochen vor der Fehlgeburt bzw. Entbindung akut fieberhaft unter grippeähnlichen Erscheinungen an Kopfschmerzen und Schüttelfrost, andere an einer Angina. Ausserdem wurden auch Durchfälle sowie am häufigsten Pyelitiden mit Rückenschmerzen beobachtet (zit. 62a). SLOOFF (zit. 62a) berichtete von einer Mutter, die im letzten Schwangerschaftsmonat an Conjunktivitis und Rhinitis mit blutigem Sekret erkrankte. Wenige Tage post partum starb sie an einer Meningitis. Im Liquor wurden zwar bakterioskopisch grampositive Stäbchen nachgewiesen, die mit L. m. identisch gewesen sein können, aber die Kulturen auf L. m. blieben steril. (Chemotherapie?) Da das Kind im Alter von 10 Tagen an einer bakteriologisch gesicherten Listeriameningitis erkrankte,

dürfte eine Schwangerschaftslisteriose bei der Mutter vorgelegen haben. MENČIKOVÁ (43) gelang die Isolierung eines Listeriastammes aus dem Tonsillarabstrich einer Gravida im 3. Monat (Hinweis auf die evtl. Eintrittspforte). Wegen der Gefahr unklarer fieberhafter Erkrankungen während der Schwangerschaft für die Frucht sollten bei den geringsten Anzeichen einer Infektion sofort die nötigen serologischen und bakteriologischen Verfahren zur Erregerdiagnose eingeleitet werden. Allein durch die rechtzeitige Erkennung der leider meist inapparent verlaufenden Listeriose der Schwangeren und eine sofort einsetzende gezielte Therapie kann das Kind am Leben erhalten werden.

Listeriose des ZNS

Wegen ihrer relativen Häufigkeit und Gefährlichkeit kommt dieser Verlaufsform der Listeriose auch für den HNO-Arzt die grösste Bedeutung zu. Jede Organlisteriose scheint nach Überwindung der Lymph-Blutsschranke zum ZNS-Befall führen zu können. Aufgrund ihrer Häufigkeit gebührt ihr der zweite Platz nach der Neugeborenenlisteriose (SEELIGER 62a, POTEL 55c). Im Erwachsenenalter ist sie die überhaupt am häufigsten diagnostizierte Verlaufsform. KAPLAN (30) hat für die nicht oder zu spät behandelten Fälle eine Sterblichkeit von 70% errechnet. Die Anwendung von Breitspektrumantibiotica hat die Prognose wesentlich gebessert. Trotzdem hängt auch heute noch das Schicksal eines von der Neurolisteriose Befallenen ausschliesslich von der rechtzeitigen Diagnose und sofort einsetzenden Therapie ab.

Die Pathogenese der zentral-nervösen Form liegt noch im Halbdunkel. Sie ist sicher nicht einheitlich. Durch autopsische Befunde an Listeria-besiedelten anderen Organen und positiven Blutkulturen wurde vor allem die Infektion auf dem Blutwege gesichert. Auch wurden häufig im Rahmen listeriöser Allgemeininfektionen Listeria-Meningitiden beobachtet. Die vorwiegend perivasale Anordnung (ECK 11a, b; HAGEMANN und SIMON 23; SEELIGER u. a.) der spezifisch entzündlichen Infiltrate besonders bei der Encephalitis listeriaca apothematosa (ECK) scheint den Erregereintritt in die Blutbahn wenigstens bei dieser Verlaufsform zur unbedingten Voraussetzung zu haben. In diesem Sinne sind auch die klinischen Symptome der Encephalitis listeriosa zu werten. Nach SEELIGER (62a) ist für sie der zweiphasige Verlauf typisch: 1. Phase: - Infektion - grippeähnliche Symptome an der Eintrittspforte - anschliessend nach einem Intervall bis zu 10 Tagen hämatogene Generalisation und plötzlich einsetzender enzephalitischer Befall des ZNS.

POTEL (55c) vertritt die Ansicht, dass die parenterale Aufnahme der Erreger, insbesondere mit infiziertem Staub, häufiger zur Listeriose des ZNS führe, als die oral - enterale Infektion, auf die er die Schwangeren-Listeriose zurückführt. Diese Annahme hat zunächst nur hypothetische Bedeutung.

Eine Durchwanderung der Keime entweder direkt per continuitatem oder auf dem Lymphwege wird bei anderen Patienten durch den Nachweis listeria-infizierter

Herde in der Nachbarschaft der Hirnhäute (Conjunktivitis, Sinusitis, Angina, Otitis media, Mastoiditis usw.) sehr wahrscheinlich gemacht.

ASAHI und HOSODA (2) applizierten in kleine künstlich beigebrachte Mund- oder Nasenschleimhautwunden Listerien-Aufschwemmungen und erzeugten damit bei Ziegen und Mäusen typische Listeriose-Encephalitiden. Es gelang ihnen in diesen Fällen listeriöse Granulationen ("Lesion's") entlang dem Verlauf des entsprechenden Trigeminas bis zum Hirnstamm hin histopathologisch zu verfolgen. Die gleichen Läsionen im Verlaufe des Trigeminus entwickelten sich auch nach konjunktivaler Instillation von Keimen ins Ziegenauge. Nach FLAMM (15d) handelt es sich bei diesen Fällen um eine Propagation der Listerien auf dem Weg über die perineuralen Lymphscheiden eines Hirnnerven hin zum Cerebrum. Damit ist der Nachweis für einen Sonderfall lymphogener Erregerausbreitung geglückt, der unter Umständen auch für die menschliche Neurolisteriose Bedeutung haben könnte. Ob man von einem ausgesprochenen Neurotropismus der Listerien, wie man ihn sonst nur Viren zubilligt, sprechen kann, bezweifelt SEELIGER (62a) u. a. Die gewisse Affinität dieser wie auch anderer Keime zum Nervengewebe scheint ihre Erklärung fast ausschliesslich in der biologischerweise geringen Resistenz des ZNS zu finden.

Die Ansicht ECKs (11a, b), der eine "exquisite Affinität der Listerien zum ZNS" annimmt, steht dagegen.

Ob das Hinzukommen anderer Noxen die Ansiedlung von Listerien und anderen Keimen in den Hirnhäuten und im Gehirn erleichtert (62a), ist eine bis heute völlig unbewiesene Annahme. Bei den bisher beobachteten seltenen Doppelinfektionen mit Viren, Protozoen z. B. Toxoplasmen, weiterhin mit Tuberkeln - auch eine Kombination mit Neurolues wurde gesehen - ausserdem gelegentlichen Mischinfektionen z. B. mit Pneumococcus mucosus, Streptokokken u. a. (zit. 62a) handelt es sich wohl um Zufallsbefunde. Im Zusammenhang sei erwähnt, dass russische Autoren von einer posttraumatischen Listeria-Meningitis berichten (zit. BLIBIN 5). Die Möglichkeit der Infektbahnung durch Viren bleibt künftigen Untersuchungen vorbehalten.

WRIGHT MAC GREGOR beschreibt eine Listeria-Meningitis bei einem sieben Monate alten Säugling, bei dem gleichzeitig eine Otitis media mit Pneumokokkenbefund bestand.

Interessant ist der anamnestic Hinweis, dass die Meningitis ca. 1 Woche nach Varicellen, einer Virusinfektion, manifest wurde (zit. 62a).

Zum besseren Verständnis der vielfältigen Symptomatik der ZNS-Listeriose seien kurz die pathologisch anatomischen Veränderungen bei Listeriose im allgemeinen und der Neurolisteriose im besonderen geschildert.

Was ist das morphologische Substrat der Listeriose? Wenn auch manchmal Listerien ohne jede gewebliche Reaktion in Organen, z. B. Lymphknoten, deponiert werden können, kommt es in den weitaus meisten Fällen entweder zur Ausbildung miliärer Granulome ("Listeriome") bzw. areaktiver Nekrosen oder zu reaktiv-entzündlichen Veränderungen in Gestalt einer diffusen, teilweise eitrigen Entzündung (26).

Die Listeriome sind dabei Ausdruck einer lokalen Antwort des RES auf eine hämatogene Ausbreitung der Erreger über den ganzen Organismus und verleihen dem Sektionsbefund nach HOLLE (26) ein mit gewissen Einschränkungen spezifisches Aussehen, das dem Geübten u.U. bereits die makroskopische Diagnose gestattet. Eine ganze Reihe von Organen, besonders die Leber, können von kleinen, an miliare Tuberkel erinnernde grau-gelben Knötchen durchsetzt sein. Deshalb wurde dieses Krankheitsbild auch früher unter dem irreführenden Namen "Pseudotuberkulose" schon mehrmals beschrieben (HAYEM 1891; HENLE 1893; ASCHOFF und WREDE 1901, zit. 26).

Histopathogenetisch steht am Anfang eine durch lokale Listerien-Anreicherung an der Gefäßwand entstehende herdförmige Parenchymnekrose. Entweder entwickelt sich daraus eine kugelförmige, weitgehend areaktive, submiliare Koagulations- oder Kolliquationsnekrose oder unter Zunahme der mesenchymalen Zellproliferation und Bildung tuberkuloider Strukturen entsteht ein Granulom, eben das sog. Listeriom (26).

Nach SEELIGER werden Initialherde, proliferative und resorptive Granulome unterschieden (62a), die nebeneinander auftreten und ein sehr buntes Bild ergeben können. In der Peripherie der Herde zeigt sich deutlich eine ausgeprägtere Erregerbesiedlung als im Zentrum.

Häufig ist die Umgebung derartiger Listeriome, z.B. in der Leptomeninx, stark entzündlich infiltriert, wobei oft grosse monozytoide Zellen (HOLLE) vorherrschen, bei chronischen Prozessen auch Lymphozyten. Für die Entwicklung der Listeriome ist einerseits die Toxizität des Erregers, andererseits die Reaktivität des Wirtsorganismus (abhängig von Altersstufe, Resistenzlage, anderen Grundleiden usf.) verantwortlich zu machen (FLAMM 15a; HOLLE 26 u. a.).

Eine zweite gewebliche Reaktionsform auf Listeriainfektion stellt die eitrige Entzündung dar. Man findet sie nach HOLLE (26) in erster Linie im ZNS als Meningitis oder Encephalitis. In diese Gruppe gehören auch die wohl durch eine allgemein gesteigerte Abwehrlage bedingten, schon beschriebenen Organlisterien, wie eitrige Conjunktivitis, Otitis media, Sinusitis, Tonsillitis u. a. Nekrotisierende bzw. granulierende Herdbildung bei septischer Allgemeininfektion einerseits und lokale eitrige Entzündung auf der anderen Seite schliessen sich aber keineswegs aus. So kann man bei eitriger Listerienencephalitis gleichzeitig typische Granulome unter dem Ventrikelependym beobachten, die massenhaft Listerien enthalten (26). Diese Lokalisation der Granulome macht einmal beim Sitz in den liquorabführenden Wegen eine mögliche entzündliche Wegverlegung mit ihren Folgen verständlich, zum anderen scheint sie den Übertritt der Listerien in den Liquor sehr zu erleichtern.

Die Rolle der Plexus chorioidei bei der hämatogenen Listerieninfektion des Cerebrum ist umstritten, da sie zwar wie auch die übrigen Hirnteile stark hyperämisch und ödematös gequollen angetroffen werden, sich spezifische Herde und Infiltrationen an ihnen jedoch nur selten nachweisen lassen. Manche Autoren glauben an eine Weiterverbreitung der Infektion über das System der Liquorräume, wobei sie

annehmen, dass L. m. die Zotten der Plexus ungehindert passieren könne. Der fast immer sehr bald listeria-positive Liquor bei solchen Prozessen spricht nicht gegen diese Annahme.

Bei BUSSE (9) finden wir eine kurze Zusammenfassung des einigermaßen charakteristischen pathologisch - anatomischen Befundes bei ZNS-Listeriose: "Meningitis verschiedenen Grades, Hyperämie bis flächenhafte Entzündung des Ependyms, histologisch kleinknotige Exsudatzellen-Infiltration der Meningen mit Übergreifen entlang der Gefäß-Scheiden auf das angrenzende Hirngewebe, dort mit Gliankernen und besonders subependymal gelegenen Mikroabszessen".

In vielen Fällen tritt die Listeriose des ZNS isoliert auf (einschlägige Literatur bei HAGEMANN, SIMON und BIENENGRÄBER 23, speziell über die Encephalitis listeriaca bei ECK 11a, b).

Meningitis listeriosa

Infektionsmodus, Infektionsdosis und Lebensalter gestalten auch den Krankheitsverlauf bei Listeria-Meningitis. Die Variabilität dieser Größen bestimmt die ausserordentlich verschiedenen klinischen Bilder einer solchen zentralnervösen Komplikation. Von leichter meningealer Reizung im Sinne der serösen Meningitis bis zur schweren eitrigen Meningitis, die z.B. basal lokalisiert oder diffus über die ganze Konvexität ausgebreitet sein kann, von der perakuten bis zur chronisch protrahierten Verlaufsform werden alle Übergänge beschrieben. Besondere diagnostische Schwierigkeiten bereiten die schleichend chronischen und beinahe völlig symptomlos verlaufenden Meningitiden, die auch im Liquorzellbild viel Ähnlichkeit mit Meningitis tuberculosa aufweisen.

Klinisch gelingt die Unterscheidung durch Listerien verursachter Meningitiden von denen anderer Ätiologie nicht. Der bakteriologische Erregernachweis aus dem durch frühzeitige Punktion gewonnenen Liquor ist zur Sicherung der Diagnose unerlässlich. In Fällen, wo der Erregernachweis nicht oder nicht mehr gelingt, kann die Serologie verwertbare Hinweise geben (62a).

Nach einem mehr oder weniger ausgeprägten, oft grippeähnlichen Prodromalstadium beginnt nach SEELIGER (62a) die Erkrankung beim Erwachsenen stürmisch mit Schüttelfrost, heftigen Kopfschmerzen, Fieber, zunehmender Nackensteifigkeit, Brechreiz und Erbrechen. Alle übrigen beim Meningitissyndrom bekannten Symptome können hinzutreten oder auch fehlen. Foudroyant unter wachsender Somnolenz ad exitum führende Fälle sind leider gar nicht selten.

Die klinische Untersuchung hat weiterhin Lokalbefunde an Augen, Nasen-Rachenraum, Ohren usw. aufzudecken, die unter Umständen einen Anhalt für die Eintrittspforte geben können. GRAM (19) veröffentlichte z.B. einen tödlichen Meningitisfall, der nach einer Zahnextraktion auftrat. Diese Eintrittspforte muss dabei in Erwägung gezogen werden. Auf die Anzeichen einer encephalitischen Beteiligung, die die Prognose stark beeinträchtigen würde, ist genau zu achten. In seltenen Fällen begann die Krankheit mit generalisierten Schmerzen oder Krämpfen, Cyano-

se, Somnolenz (41c MANNWEILER), oder auch von Anfang an unter tiefer Bewusstlosigkeit (BERRY, HEIN 25 und KUCHINKA 34). In diesen Fällen besteht der Verdacht einer meningo-encephalitischen Mischform. Larvierte Verläufe sind besonders bei Neugeborenenlisteriose (35) und auch bei Kleinkindern zu erwarten. Meningitisfälle im Laufe der Schwangeren-Listeriose sind eine ausgesprochene Seltenheit.

Die Laboratoriumsbefunde geben dem Erfahrenen u.U. einen Fingerzeig, dass es sich um eine Hirnhautentzündung listeriöser Genese handeln könnte. Neben der meist beschleunigten Senkung und einer deutlichen Leukozytose mit vorwiegender Granulozytose findet man in manchen Fällen im Frühstadium eine Monozytose des peripheren Blutes bzw. Bilder, die an eine infektiöse Mononukleose erinnern (62a). Der Liquordruck kann erhöht sein. Die Eiweissreaktionen sind mehr oder weniger stark positiv (BINDER 6; FLAMM u. M. 15a; HEIN 25; KALBFLEISCH und KRETSCHMER; LINE und APPLETON 36a; LINE und CHERRY 36b; SEELIGER 62a). Die Erniedrigung des Liquor-Zuckergehaltes unter 45 mg% (in ganz vereinzelt Fällen auch Erhöhung nach SEELIGER) gilt ausser für die Meningitis tuberculosa, die differential-diagnostisch berücksichtigt werden muss, als charakteristisch für Listeria-Meningitis. Die Chloridwerte verhalten sich ähnlich (62a). Die Liquor-pleozytose erreicht meist nicht mehr als 2000/3 bis höchstens 4000/3 Zellen, ein Befund, der bei eitrigen Meningitiden überrascht (FINEGOLD 14; FLAMM 15a; GRAM 19; KIEHL 32; ÖDEGAARD 46; POHLMANN und BOESE 54; SEELIGER und LEINEWEBER 62a; WALDMANN, BARTELT und OPITZ 69). Dabei werden neben meist reichlich neutrophilen Granulozyten manchmal in wechselndem Verhältnis im Liquor mononukleäre Zellen sowie Lymphozyten gefunden, die vor allem bei etwas chronischeren Verläufen gelegentlich sogar überwiegen. Die Monozyten (16 - 95% n. BUSSE 9), in denen sich intrazellulär manchmal grampositive Kurzstäbchen nachweisen lassen, sind eines der wichtigsten Merkmale einer listeriösen Meningitis (SEELIGER 62a; FLAMM 15a; POTEL 55c; MANNWEILER 41b u. a.). Die im Ausstrichpräparat extra- und intrazelluläre Lagerung der Listerien, besonders in den proliferativen Granulomen, hat praktische therapeutische Konsequenzen. Um auch diese eingekapselten und dadurch geschützten Keime unschädlich zu machen, muss man in den Körpersäften einen wirksamen Antibioticiaspiegel über lange Zeit hin aufrechterhalten, was nur durch verhältnismässig hohe Dosen zu erzielen ist.

An für eine Neurolisteriose verdächtigen, wenn auch nicht beweisenden Liquorsymptomen finden sich also lediglich die Zuckerverminderung (Chloridverminderung) und die für eitrige Prozesse relativ geringgradige und gelegentlich aus reichlich monozytoiden Elementen bestehende Pleozytose. Bei den meningoencephalitischen Mischformen - der Akzent liegt einmal mehr auf der meningitischen, das andere Mal mehr auf der encephalitischen Komponente des Krankheitsbildes - treten neben den meningealen encephalitische Symptome in den Vordergrund (Schwindel, Brechreiz, Sehstörungen, Nystagmus, Lähmungen, schwerste Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen (62a)). Nach einer französischen Arbeit wur-

den auch Ptosis, Miosis und Pupillenstarre im Rahmen solcher Bilder gesehen (zit. 62a).

Als Beispiel für den oft ganz uncharakteristischen Verlauf einer ZNS-Listeriose wird ausführlich von einem Fall berichtet, der an der hiesigen Universitäts-Hals-, Nasen- und Ohrenklinik zur Beobachtung kam:

Die 18-jährige Hausangestellte Susanne W. war früher nie ernstlich krank. An Kinderkrankheiten hatte sie Masern und Keuchhusten mitgemacht. Später litt sie von Zeit zu Zeit an Ohrenlaufen, besonders rechts, sie beobachtete, dass sich beinahe jede Erkältung immer bald auf die Ohren legte. Ihre Familienanamnese ergibt keine Besonderheiten.

Am 30. Mai 1958 zog sie sich auf einer Dampferfahrt eine Erkältung zu, die sie nicht weiter beachtete. In der Nacht von dem 9. auf den 10.6.58 erkrankte sie plötzlich mit starken Kopfschmerzen. Tags darauf kam es dann zu mehrmaligem spontanem Erbrechen, das rechte Ohr begann zum ersten Mal nach fast vier Monaten wieder zu laufen. Dabei klagte sie über leichtes Schwindelgefühl, war aber voll orientiert. Der zugezogene Hausarzt behandelte die Pat. mit Syncillin (Verdacht auf Otitis media). Nach zwei Tagen liess die Sekretion aus dem re. Ohr wieder nach, ebenso die Kopfschmerzen. Am 11.6. zeigte sich plötzlich als alarmierendes Symptom eine Schielstellung beider Augen als Ausdruck einer bds. Augenmuskellähmung. Aufgrund einer sofortigen augenärztlichen Untersuchung wurde die Pat. in die hiesige Universitäts-Augenklinik eingewiesen. Da sich am Auge ausser einer bds. Abducenslähmung kein krankhafter Befund ergab, wurde sie unter dem Verdacht einer otogenen cerebralen Komplikation am 14.6.58 in die HNO-Klinik verlegt.

Der Fachbefund bei der Aufnahmeuntersuchung ergab am re. Trommelfell eine zentrale Perforation bei fast trockenem Ohr, im übrigen Zeichen einer chronischen Otitis media rechts. Das li. Ohr sowie der Nasen-Rachenraum zeigte ausser narbigen Residuen alter Prozesse keinerlei pathologische Veränderungen. Mastoid bds. frei. Obwohl keine meningitischen Zeichen mehr bestanden - der AZ war auffallenderweise kaum beeinträchtigt - und auch die erste orientierende neurologische Untersuchung ausser einer leichten Reflexdifferenz nichts zu Tage förderte, führte man wegen der fortbestehenden Abducenslähmung am 15.6. eine Lumbalpunktion durch. Sie ergab bei normalem Liquordruck eine Zellvermehrung von 3300/3 Zellen und stark positiven PANDY (NONNE neg., Liquor leicht getrübt). Die daraufhin an der hiesigen Universitäts-Nervenklinik durchgeführte eingehende neurologische Untersuchung ergab einen nicht sicher pathologischen Kernig und Laségue und ganz leicht angedeutete Nackensteifheit im Anschluss an die Lumbalpunktion, die eindeutig auf diesen Eingriff zurückzuführen war. Das EEG wies Veränderungen auf, die allenfalls im Sinne eines diffusen basalmeningitischen Prozesses gedeutet werden konnten, wobei sich keinerlei Anzeichen für eine ohrnahe lokalisierte patho-

logische Herdtätigkeit ergaben. Das Erbrechen hatte sich nicht wiederholt. Weder psychisch noch sonst ergaben sich Anhaltspunkte für eine encephalitische Beteiligung des ZNS. Bei Fehlen des alarmierenden Symptoms der Augenmuskelparese hätte eine oberflächliche Untersuchung leicht über das schwere Bild hinwegtäuschen können.

Die Temperaturen um 38°C, die auf 90/120 erhöhte Blutsenkung, sowie ein Gesamtleukozytenwert des Blutes von 17000 wiesen eindeutig auf das Bestehen eines entzündlichen Prozesses hin, der nach den übrigen Erscheinungen mit Wahrscheinlichkeit im ZNS zu suchen war. Man setzte deshalb sofort mit einer hochdosierten antibiotischen Therapie ein (Supracillin, Hostacyclin, Reverin i. v. 39).

Um einen im Bereich des Ohres gelegenen eitrig einschmelzenden Herd als Ausgangspunkt des meningitischen Prozesses mit Sicherheit ausschliessen zu können, entschloss man sich zusätzlich zu einer breit angelegten Antrotomie re. mit Freilegung der Hirnhäute im Bereich der mittleren und hinteren Schädelgrube. Mittelhirn-, Kleinhirndura sowie die Sinus waren völlig unverändert, im mässig pneumatisierten Warzenfortsatz fand sich keinerlei pathologische Einschmelzung. Die bakteriologische Untersuchung des Ohrabstriches auf Eitererreger verlief zweimal negativ (16.6. und 28.6.58). Es liess sich lediglich eine reichliche Sekundärflora nachweisen (LINZENMEIER).

Differential-diagnostische Erwägungen liessen zunächst an eine tuberkulöse Meningitis denken. Der Tierversuch sowie wiederholte bakterioskopische und bakteriologische Untersuchungsverfahren auf den Nachweis säurefester Stäbchen aus der Cerebrospinalflüssigkeit verliefen ergebnislos. Eineluetische Genese konnte aufgrund des negativen Ausfalls der einschlägigen Seroreaktionen ausgeschlossen werden. Ebenso verlief der Versuch des ätiologischen Virusnachweises negativ (Poliomyelitis I, II, III, Influenza Virus A und B, sowie Mumpsvirus).

Am 20.6.58 gelang LINZENMEIER der kulturelle Nachweis von *Listeria monocytogenes* aus dem Liquor. Damit stand die Diagnose einer listeriösen Meningitis fest. Zur Stützung dieser Diagnose konnten mononukleäre Zellen im Liquor nachgewiesen werden. Durch die bald in niedrigen Werten positiv ausfallenden Agglutinationsreaktionen (O-Antigen vom Typ I 1 : 80++, H-Antigen vom Typ I 1 : 40 +) sowie die durch SEELIGER (Hygiene-Institut Bonn) durchgeführte positive KBR (1 : 5 +++ Typ I) konnte auch serologisch *L. m.* vom Serotyp 1 als Erreger nachgewiesen werden. Die relativ niedrige Titerhöhe auch nach mehreren Wochen lässt darauf schliessen, dass durch den frühzeitigen Therapieeinsatz die Antikörperbildung gebremst wurde und eine Verschleierung pathognomonischer Titerbewegungen erfolgte (22).

Die übrigen Befunde, vor allem der mehrmalig durchgeführten Liquorkontrollen mit leicht pathologischen Kurven der Goldsol- und Mastixreaktion, erhöhten Liquoreiweisswerten (Ges.-Eiweiss 43,2 mg%) sowie Liquorzuckerwerte

an der unteren Grenze der Norm ordnen sich zwanglos dem obigen Krankheitsbild ein, ebenso der Elektrophoresebefund mit einer leicht erhöhten Globulinfraction, der Blutbefund mit einer relativ hohen Leukozytose von anfangs 17000 (vorwiegend Granulozyten, unter Therapie Absinken der Werte, keine periphere Monozytose) und schliesslich der klinische Verlauf.

Unter der konsequenten Tetracyclin-Therapie (tägl. 2 Amp. Reverin und 4 Kapseln Hostacyclin (39)) kam es innerhalb verhältnismässig kurzer Zeit zur Ausheilung.

Das rechte Ohr war bereits nach 14 Tagen trocken.

Bei der Entlassung nach vier Wochen am 17.7.58 bestand lediglich noch unverändert die Abducensparese am re. Auge, li. war sie praktisch völlig beseitigt. 3 - 4 Wochen später war unter fortdauernder antibiotischer Therapie auch die re. Abducensparese geheilt (LOEBELL 39)sh. auch Übersicht S. 45, 46.

Die Infektionsquelle konnte nicht in Erfahrung gebracht werden. Die Patientin ist in der Grosstadt beschäftigt, wohnt aber mit Unterbrechungen auf dem Lande. Direkten Kontakt mit Tieren hat sie nicht. Im gleichen Hause wird als einziges Haustiereine Katze gehalten, bei der um die fragliche Zeit keine Krankheitserscheinungen aufgetreten sind. Nach einer gezielten Befragung der Patientin und ihrer Angehörigen traten vor oder nach ihrer Erkrankung keine ähnlichen Erscheinungsbilder in ihrer näheren Umgebung auf. Auch von erkrankten Tierbeständen im Dorfe wurde nichts bekannt. Eine genaue serologische Umgebungsuntersuchung wurde nicht durchgeführt.

Wahrscheinlich handelt es sich also um einen sporadischen Erkrankungsfall mit unbekannter Infektionsquelle, ein ohnehin bei der Listeriose sehr häufig erhobener Befund.

Bei der epikritischen Beurteilung dieses Krankheitsbildes muss zunächst der mögliche Zusammenhang zwischen dem chronischen Ohrprozess und der listeriösen Hirnhautentzündung untersucht werden.

Folgende Möglichkeiten sind denkbar:

1. Sehr unwahrscheinlich ist, dass das chronisch laufende Ohr starke Rückwirkungen auf die Allgemeinresistenz der Patientin ausgeübt haben könnte, und aus diesem Grunde entweder eine bis dahin latente Listeriainfektion plötzlich manifest oder das Angehen einer frischen Infektion überhaupt erst möglich wurde.
2. Ebenso fällt es ohne jeglichen Präzedenzfall in der Literatur schwer, eine über lange Zeit hin chronische Listerien-spezifische Otitis media anzunehmen, die infolge hinzukommender resistenzmindernder Faktoren plötzlich in eine zentralnervöse Komplikation umschlug.
3. Eine direkte Verbindung der evtl. durch Listerien verursachten chronischen Ohreiterung zum cavum leptomeningicum scheint durch den Operationsbefund ausgeschlossen zu sein. Es fand sich keinerlei Knocheneinschmelzung (39).
4. Der chronisch entzündliche Ohrprozess, hervorgerufen durch eine Mischflora (nachgewiesen: Staph. aureus und Enterokokken), hat die Organresistenz des

Ohres so herabgemindert, dass ein flüchtiger Kontakt mit Listerien die sofortige Ansiedlung der Keime ermöglichte und sie von diesem Ausgangsherd bald Anschluss an das Blut- bzw. Lymphsystem gewannen, über das sie zum ZNS gelangten.

Der letzte Erklärungsversuch scheint noch am ehesten zutreffen zu können. Eine Stützung hätte die oben angeführte Annahme der Entstehung einer Meningitis von einer chronischen Ohrlisteriose aus durch den positiven Nachweis von L.m. aus dem Ohrabstrich erfahren. Der zweimalige Versuch, Listerien aus dem Ohrabstrich zu isolieren, schlug aber fehl.

Als Eintrittspforte lässt sich auch in diesem Fall das rechte Ohr nur vermuten. Die Listerien können ebenso gut auf jedem anderen denkbaren Wege zu den Hirnhäuten vorgedrungen sein. Auffällig war weiterhin das für einen akuten meningitischen Prozess zu gute Allgemeinbefinden der Patientin. Ohne das alarmierende Symptom des Strabismus convergens wäre vermutlich das Krankheitsbild nicht erkannt und rechtzeitig einer ätiologischen Therapie (39) zugeführt worden. Die Gefahr chronischer Komplikationen s.u. hätte dann sehr nahe gelegen.

Encephalitis listeriosa

Die isolierte Encephalitis listeriosa ist wegen ihres meist heimtückisch-bösartigen Verlaufes die gefährlichste Variante zentral-nervöser Listeriosen. Sie wird deshalb an dieser Stelle noch einmal gesondert besprochen.

Diese zum Glück nicht sehr häufig auftretende Verlaufsform führt meist innerhalb weniger Tage zum Tode (62a), wenn nicht wie in den wenigen von HAAS und WILHELM (22) beschriebenen Fällen noch rechtzeitig an die Möglichkeit einer Listeriose gedacht und sofort mit Tetracyclin und Supronal behandelt wird. Die Letalität liegt nach SEELIGER (62a) für unbehandelte Fälle bei weit mehr als 70%.

Die klinischen Erscheinungen sind zunächst unauffällig. Das für typisch erachtete grippale Vorstadium, das meist 10 Tage vorausgeht, wird fast immer übersehen. Der zentral-nervöse Prozess beginnt nach SEELIGER (62a) hochfieberhaft mit wechselnd starken Kopf- und Kreuzschmerzen sowie Erbrechen. "Ganz abrupt pflegen dann bulbäre Symptome wie Schwindel, verwaschene Sprache, Somnolenz, Bewusstlosigkeit und Lähmungen einzusetzen" (62a).

Mehrfach wurde deshalb die Fehldiagnose einer Apoplexie besonders bei älteren Personen gestellt (11a, b). Unter den Erscheinungen einer Lähmung des Atem- und Kreislaufzentrums tritt bald (2-3 Tage) der Exitus letalis ein (11a, b; 69). Zunächst wurden diese Erkrankungen als Virusencephalitiden gedeutet (62a). Klinisch gelingt die Diagnose der Listerienencephalitis auch ebensowenig wie die einer listeriösen Meningitis. ECK hat als erster die Ätiologie dieser Bilder an Hand von sechs innerhalb kürzer Zeit aufgetretener Fälle eindeutig geklärt (11a).

Durch die charakteristische Lokalisation der pathologisch-anatomischen Veränderungen im Gebiet der lebenswichtigen Zentren und Leitungsbahnen findet der foudroyant tödliche Verlauf seine Erklärung. ECK (11a, b) wies multiple listeria-

besiedelte Mikroabszesse mit bevorzugtem Sitz in Medulla und Pons und in den Stammganglien meist in Ventrikelnähe nach. Die aufgrund hämatogener Verbreitung bakterieller Mikroembolien in diesen besonders stark durchbluteten Gehirnteilen entstandenen Nekrosen waren in manchen Fällen morphologisch noch kaum fassbar und doch war ein massives Ödem im Bereich der lebenswichtigen Zentren schon zur Todesursache geworden (11). Es empfiehlt sich daher - ein Hinweis zur symptomatischen Therapie - neben druckentlastenden Liquorpunktionen energisch zu dehydrieren (11). Auf den Wert einer Cortison-Therapie in schweren Fällen weisen HAAS und WILHELM (22) besonders hin. Diese Massnahme scheint vor allem im Hinblick auf Defektheilungen, die die Prognose der ZNS-Listeriose zusätzlich belasten, indiziert zu sein (LANG 35b, c).

LANG beschreibt infektiöse Psychosen im Kindesalter mit wahrscheinlicher Listeriose-Ätiologie (Serologie!).

Russische Autoren, z.B. TIMOFEJEVA u. M. (65), berichten von psychotischen Erscheinungen nach chronisch remittierend verlaufenden ZNS-Listeriosen bei Erwachsenen. Sonst ist nach SEELIGER über Folgezustände von mit oder ohne Behandlung überstandenen Listeria-Infektionen des Gehirns und der Hirnhäute sehr wenig bekannt geworden (62a). Immerhin wurden an Defektheilungen bei Kindern u. a. die Entstehung eines Hydrocephalus, Ptosis, Strabismus sowie Sehstörungen beobachtet. Beim Erwachsenen sind Sprachstörungen, Gedächtnisschwäche, Gehbehinderung, Nervenlähmungen, Ptosis usw. bis zum ausgeprägten postencephalitischen Parkinsonismus beschrieben (zit. 62a, u. a. GUTZEIT 21). Solche ungünstigen Verläufe scheinen auch durch eine frühzeitig einsetzende Tetracyclin-Therapie nicht mit absoluter Sicherheit verhindert werden zu können. Gleichwohl gilt für den Kliniker am Krankenbett der Grundsatz, für den sich unter anderem besonders SEELIGER, ECK, HAAS und WILHELM einsetzen: Bei dem geringsten Encephalitis-Verdacht muss, ohne bakteriologische und serologische Befunde abzuwarten, sofort mit massiven Tetracyclindosen behandelt werden.

ZUR THERAPIE DER LISTERIOSE

Bis heute gibt es beim Menschen noch keinen wirksamen Impfstoff gegen Listeriose. Der Kliniker ist deshalb auf die antibakterielle Therapie mit Chemotherapeutica und Antibiotica angewiesen, wenn er ätiologisch und nicht rein symptomatisch vorgehen will. Da es sich bei den Listerien um vorwiegend grampositive Bakterien (HARTWIGK) handelt, war ihre Empfindlichkeit gegenüber einer Reihe von antibakteriellen Präparaten zu erwarten (POTEL 55a). Man erprobte systematisch alle bisher gegen grampositive Erreger mit Erfolg angewandten Antibiotica und Sulfonamide. Auch schwere Verlaufsformen konnten in der Folgezeit günstig beeinflusst werden und ihre Häufigkeit hat seit der Einführung der antibakteriellen Therapie in auffallender Weise abgenommen. Wie für viele andere Infektionskrankheiten gelten auch für die Listeriose-Therapie folgende wichtige Grundsätze: Sie muss, um wirksam zu sein, frühzeitig einsetzen und in hoher Do-

sierung erfolgen (Stosstherapie). Die Voraussetzung eines rechtzeitigen Therapiebeginnes ist eine frühzeitige richtige Diagnose. Sobald der Verdacht einer Listerioseinfektion besteht, ergeben sich für den behandelnden Arzt folgende Konsequenzen: Nachdem nach SEELIGER "eine Diagnose der Listeriose mit klinischen Mitteln allein bei dem derzeitigen Stand der Kenntnisse nicht möglich" ist, muss der Verdacht so schnell wie möglich durch den bakteriologischen Erregernachweis und parallel dazu eingesetzte serologische Methoden erhärtet werden. Als Material für die bakteriologische Untersuchung dient je nach Lage des Falles: Blut, Urin, Fäces, Nasen-, Rachenabstrich, Sputum und Liquor, evtl. Lymphknotenpunktat oder Punktat aus einem der serösen Räume. Nach Sicherstellung des Materials ist je nach der klinischen Dringlichkeit des Falles das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung abzuwarten oder die sofortige Antibiotica- bzw. Sulfonamid-Stosstherapie einzuleiten. Wenn der Erregernachweis geglückt ist, empfiehlt sich zusätzlich eine in-vitro-Testung der gefundenen Stämme, um die grösstmögliche Empfindlichkeit gegenüber einem der bekannten Präparate festzustellen. Über die in-vitro-Hemmwerte (Lochblattmethode) der einzelnen Mittel gegen Listerien liegen zahlreiche Mitteilungen vor. Sie widersprechen sich zum Teil, da die Testbedingungen nicht einheitlich gewählt wurden. Brauchbar und miteinander vergleichbar sind lediglich die Ergebnisse von LINZENMEIER und SEELIGER (38 b), POTEL (55e) und ZEISSLER (72), die nach einer standardisierten und von den genannten Autoren in gleicher Weise angewandten Technik erarbeitet wurden (15a). LINZENMEIER und SEELIGER (38b) fanden bei der Prüfung von 25 hinsichtlich des Alters und der Provenienz verschiedenen Listerienstämmen keine Unterschiede in der Empfindlichkeit gegen die einzelnen Mittel und stellten folgende Durchschnittswerte für die komplette Wachstumshemmung von *L. m.* auf:

TABELLE DER WACHSTUMSHEMMUNG VON 25 LISTERIOSESTÄMMEN (38b)

Mittel	Bakteriostase durch
Sulfonamide	6,25 - 12,5 mg%; z. T. 25 mg%
Supronalum	6,25 - 12,5 mg%
Penicillin	0,3 - 0,75 Oxford Einh./ml
Streptomycin	1,5 - 6,0 gamma/ml (z. T. primäre Resistenz od. Resistenzsteigerung (auf mehrere Hundert gamma/ml)
Aureomycin	0,3 - 1,0 gamma/ml
Terramycin	0,6 - 1,25 gamma/ml
Chloromycetin	1,0 - 3,0 gamma/ml
Magnamycin	0,18 - 0,75 gamma/ml
Erythromycin	0,037 - 0,15 gamma/ml
Polymyxin B	12,0 - 25,0 gamma/ml
Bacitracin	6,0 - 12,0 Einheiten/ml
Oleandomycin	0,25 - 6,0 gamma/ml

Mittel	Bakteriostase durch
Spiramycin	0,75 - 1,5 gamma/ml
Novobiocin	1,5 - 12,0 gamma/ml
Neomycin	0,1 - 0,2 Einheiten/ml

Die Kombination von Sulfonamiden, insbesondere von Supronal und Penicillin, hat nicht nur einen additiven, sondern auch einen potenzierenden Effekt (SEELIGER 62a, POTEL 55d u.a.). Auch zwischen Penicillin und Streptomycin hat man beim Absterbeversuch in vitro einen Synergismus festgestellt (SEELIGER 62a). Bei der isolierten Anwendung eines dieser beiden Mittel hat man nur vereinzelte Erfolge gesehen. Auch gegenüber der etwas häufiger wirksamen Kombinationsbehandlung mit Penicillin und Streptomycin ist eine gewisse Zurückhaltung am Platze, da mehrere Misserfolge auch dieser Therapie in der Literatur beschrieben sind (zit. 15a), die vermutlich auf der häufig auftretenden primären oder frühzeitigen sekundären Resistenz der Listerien gegenüber Streptomycin beruhen. Man sollte auf diese Mittel nur dann zurückgreifen, wenn die sonst sicheren Präparate einmal versagt haben.

SEELIGER (62a) u. v. a. empfehlen für die Listeriose-Therapie die Sulfonamide und als Mittel der Wahl die Tetracycline. Man wendet heute bevorzugt das Supronal in hoher Dosierung an, evtl. kombiniert mit Penicillin. Die besten Erfolge aber werden mit den Breitspektrum-Antibiotica der Tetracyclin-Gruppe erzielt (z.B. Aureomycin, Terramycin, Tetracyn und Achromycin). Ihre Vorzüge bestehen ausser in einer guten Hemmwirkung in ihrer guten Verträglichkeit, raschen Resorbierbarkeit, diaplacentaren Wirksamkeit, der Erzielung eines ausreichend hohen Liquorspiegels und in der Tatsache, dass sie auch in der Muttermilch erscheinen (15a).

Auch die Tetracycline und Sulfonamide versagen, wenn sie nicht frühzeitig und in zu geringer Dosierung eingesetzt werden, allgemein gesehen immer dann, wenn das Mittel nicht an die Erreger herangelangt. Den richtigen Zeitpunkt für den Therapiebeginn zu finden, ist bei der Listeriose deshalb so wesentlich, weil die Erreger für nur relativ kurze Zeit im Blute kreisen und sich anschliessend intracellulär in den Zellen des RES einnisten, wo sie nicht mehr angreifbar sind. Ein zu früher Abbruch der Therapie, z.B. dann, wenn der Liquor noch nicht völlig normalisiert ist, bringt eine erhöhte Recidivgefahr mit sich. Tritt nach Verabfolgung eines der sonst wirksamen Antibiotica oder Sulfonamide nach 24 Stunden noch keine Besserung ein, ist dieses Mittel vermutlich unwirksam und man geht zweckmässigerweise auf ein anderes Präparat über. Die Gabe des Antibioticums sollte auch nach klinischer Heilung nach SEELIGER noch mindestens 10 Tage (evtl. halbe Dosen) fortgesetzt werden. Als Komplikation der lang dauernden antibiotischen Therapie ist mit Durchfällen, Verpilzungen und Zweitinfektionen durch resistente Bakterienarten zu rechnen (62a). Zur Vermeidung von Verklebungen in den Ventrikelräumen und sonstigen Hohlräumen des ZNS wird von SEELIGER die zusätzli-

che intralumbale Applikation von lysierenden Enzym-Präparaten empfohlen (62a) (evtl. auch Cortisonbehandlung). Auch die Allgemeintherapie, also z.B. Kreislaufbehandlung, Lumbalpunktion, Entwässerung, Leberschutztherapie, O₂-Zufuhr u. a. sollte in entsprechenden Fällen nicht vernachlässigt werden. Für den HNO-Arzt erscheint in den Fällen lokaler Infektion des Rachens, der Nase wie der Ohren neben der allgemeinen Chemotherapie eine lokale Behandlung indiziert. Örtliche antibiotische Therapie des Rachens sollte wegen Sekundärschäden infolge der Umstimmung der Bakterien- und Pilzflora nur mit grösster Vorsicht durchgeführt werden (SEELIGER 62a).

Zum Schluss wird noch eine Übersichtstabelle für wirksame Dosierungen angegeben (SEELIGER 62a, LINZENMEIER und SEELIGER 38).

Sulfonamide	0,5 - 10 g/die (Blutspiegel von mindestens 12 mg%)
Penicillin	200 000 O.E. - 1 Mega/die 8 Tage lang
Chloramphenicol	100 mg/kg 8 Tage, nicht mehr als 2,0 g und 6 Einzeldosen je Tag
Tetracyclin	0,5 - 2,0 g/die 5 - 8 Tage lang
Erythromycin	1,0 - 2,4 g/die 5 - 8 Tage lang

Die perorale oder i. v. verabreichte Dosis hat sich hierbei nach Lebensalter, Körpergewicht und Allgemeinzustand zu richten.

"Die Prophylaxe erstreckt sich auf eine allgemeine Verbesserung der hygienischen und sanitären Verhältnisse, insbesondere auf verschärfte Kontrolle tierischer, für den Menschen bestimmter Rohprodukte und auf die Belehrung gefährdeter Personen" (62a). Hier müssen wie bisher Veterinär- und Human-Medizin zusammenarbeiten. Zur besseren Erkenntnis der epidemiologischen Zusammenhänge sollte auch in Westdeutschland einem Vorschlag POTELs folgend die Meldepflicht für den Erkrankungs- und Todesfall an Listeriose eingeführt werden.

Die Listeriose wird dann diagnostiziert, wenn man an sie denkt. Man kann aber nur an sie denken und sie bei unklaren Infekten in den Kreis differentialdiagnostischer Erwägungen mit einbeziehen, wenn man sie kennt. Angesichts der Gefahr tödlicher Verläufe bei Nichterkennung und Nichtbehandlung sollte auch eine solche seltene Krankheit mehr Beachtung finden als bisher.

ZUSAMMENFASSUNG

Der allgemeine Teil der Arbeit beschäftigt sich mit den bakteriologischen, serologischen und epidemiologischen Charakteristika der Listeriose, einer durch *Listeria monocytogenes* hervorgerufenen, bei Mensch und Tier auftretenden Infektionskrankheit. Auf zahlreiche noch offene Fragen bezüglich der Epidemiologie dieser Anthroppo-Zoonose wird hingewiesen.

Pathogenetisch interessiert im Hinblick auf die HNO-Manifestationen der Listeriose besonders das Verhalten der Listerien an menschlichen und tierischen Schleimhäuten.

Im klinischen Teil werden anhand von kasuistischen Mitteilungen aus der Literatur die einzelnen die Hals-, Nasen- und Ohren-Heilkunde betreffenden Listeriose-Verlaufsformen besprochen. Dabei scheint es sich z.B. bei der sog. "Drüsenform" der Listeriose, der Nasen- und der Ohrenlisteriose vorwiegend um isolierte Organlisteriosen im Bereich der Eintrittspforte zu handeln, wobei allerdings die Möglichkeit der hämatogenen Aussaat und sekundären Listerienansiedlung an einem Orte geminderter Resistenz nicht auszuschliessen ist.

Aufgrund der Vielfalt des klinischen Bildes sind die differentialdiagnostischen Verwechslungsmöglichkeiten bei dieser Infektionskrankheit sehr gross. Die Diagnose der Listeriose gelingt deshalb nicht aus dem vielfach irreführenden klinischen Bild allein, sondern nur in Verbindung mit der bakteriologischen und serologischen Untersuchung.

Die relativ häufige primäre oder sekundäre Generalisation der Erkrankung von der Eintrittspforte aus mit anschliessender Ausbildung septischer sowie zentralnervöser Krankheitsbilder ist besonders gefährlich.

Die ZNS-Listeriose wird durch einen an der Münchener Universitäts-HNO-Klinik beobachteten Fall von listeriöser Meningitis belegt.

Vor den gefährlichen und oft tödlichen Verlaufsformen bewahrt lediglich die rechtzeitige Diagnose und daraufhin sofort einsetzende gezielte Therapie mit Breitspektrumantibiotica, insbesondere Tetrazyklinen.

Übersicht über den Liquor- und Blutbefund der Susanne W.

Stationär in der Münchner Universitäts-HNO-Klinik vom 14.6.58 bis zum 17.7.58.

Klin. Dg.: Listeriöse Meningitis.

Liquorbefund am	:	15.6.58	18.6.	27.6.	1.7.
<u>Globulin-Reakt.</u>	:				
a) PANDY	:	++	(-)	-	-
b) NONNE-APELT	:	0	0	-	-
<u>Eiweissreaktionen</u>	:				
Gesamteiweiss	:		43,2 mg%		
KAFKA Ges.-E.	:	1,8	2,1	-	1,5
Eiweissquot.	:	0,2	0,75	-	0,25
Albumine	:	1,5	1,2		1,2
Globuline	:	0,3	0,9	-	0,3
Zuckergehalt	:		48 mg%		
Liquorpleozytose	:	3300/3 Z.	1800/3 Z.	21/3 Z.	57/3 Z.
Zellart	:	vorw. Granuloz.	einzel. Monoz.	-	vorw. Lymphoz.
Aussehen	:	leicht getrübt	klar	klar	klar
Druck	:	normal	normal	-	-
<u>Liquorkultur</u> (20.6.)	:		L. m.		
<u>Liquorausstrich</u>	:	vereinzelte grampos. Stäbchen			
<u>Kolloidreakt.</u>	:				
Goldsol-R.	:	0 0 1 1 0 - 0			
Mastix-R.	:	- - - - 1 2 2 1 0 - 0			
(16.6.)	:	(leicht patholog. Kurven)			

Übersicht über den Blutbefund der Susanne W.

Blutbefund:

Differential-

<u>Blutbild am:</u>	15.6.	18.6.	20.6.	23.6.	10.7.
Gesamtleuco:	17000	13000	10800	10600	7000
Hb :	74%	88%	74%	80%	82%
Ery :	4,00	4,40	3,76	3,94	4,08
F.I. :	0,92	1,0	0,98	1,02	1,01
Leuco :	17000	13000	108000	10600	7000
Segm. :	83	77	73	77	57
Stabk. :	-	4	-	1	4
Eos. :	3	2	4	1	3
Lympho:	12	16	20	21	30
Mono. :	2	1	3	-	4
Jugendf.:				ja	

Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit:

<u>BSG am:</u>	14.6.	19.6.	24.6.	1.7.	10.7.
	90/120	70/105	47/72	16/35	4/15

- 1) ALEX, R. u. POTEL, J.: a) Geburtsh. u. Frauenhk. 13, 651 (1953).
 b) Arch. Gyn. 186, 381 (1955).
- 2) ASAH, O., HOSODA, T., AKIYAMA, Y. u. EBI, Y.:
 Med. a. Biol. 21, 76 (1951).
- 3) BELLER, K. u. ZELLER, M.: Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 1951, 193.
- 4) BEUTE, A.E., MEYLER, R.L. u. SIRKS, J.L.:
 Ned. tschr. geneesk. 92, 2229 (1948).
- 5) BILIBIN, A.F.: Klin. Med. (russ.) 27, 48 (1949).
- 6) BINDER, M.A., DIEHL, C., WEISS, J. u. RAY, H.:
 Ann. Int. Med. 38, 1315 (1953).
- 7) BOESE, W.: Ausführungen auf dem Symposion über Listeriose,
 26.-28.6.1957, Giessen.
- 8) BURN, C.G.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 31, 1095
 (1934) - J. Bact. 30, 573 (1935). -
 Amer. J. Path. 12, 341 (1936).
- 9) BUSSE, K.: Münchn. Med. Wschr., 101, S. 2358 - 2361
 (1959).
- 10) DONTENWILL, W., KNOTHE, H.:
 Ärztl. Wschr. 11, 204 (1956).
- 11) ECK, H.: a) Schweiz. Med. Wschr. 87, 210 (1957).
 b) Münchn. Med. Wschr. 102, 2387 (1960).
- 12) EYER, H., SEELIGER, H. u. LINZENMEIER, G.:
 Ärztl. Praxis 8, Nr. 5 u. 6 (1956).
- 13) FELSENFELD, O.: The Puerto Rico J. Publ. Health a. Trop. Med.
 24, 1 (1948) - The Iowa State Coll. Vet. 13, 89
 (1951).
- 14) FINEGOLD, S.M., BRADLEY, J.G., CAMPBELL, M.K. u. GREENBERG, A.J.:
 Arch. Int. Med. 93, 515 (1954).
- 15a) FLAMM, H. u. KREPLER, P.: Erg. inn. Med. u. Kinderhk. 7, 64 (1956).
- 15b) FLAMM, H.: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 18, 270 (1955).
- 15c) FLAMM, H., ZEHETBAUER, G.: Graefes Arch. 1958, 122 (1956).

- 15d) FLAMM, H.: Ausführungen auf dem Symposium über Listeriose
26.-28.6.1957, Giessen, Verlag Paul Parey,
1958.
- 15e) FLAMM, H.: Dtsch. tierärztl. Wschr. 64, Nr. 8 (1957).
- 16) GIBSON, H.J.: J. Path. 41, 239 (1935).
- 17) GIRARD, K.F.: Doctoral Thesis, McGill University (1955).
- 18) GLANZMANN, E.: Infektiöse Mononukleose in:
Handbuch Inn. Med., Inf. Krankh. Bd. 1,
S. 1233 ff. 4. Aufl. Springer, Heidelberg
(1952).
- 19) GRAM, H.G.: Medizinische 1955, 683
- 20) GRAY, M.L., SINGH, Ch. u. THORP, F. jr.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 89, 163-
169 (1955).
- 21) GUTZEIT, K.: Med. Klin. 1956, 565.
- 22) HAAS, W. u. WILHELM, R.: Münchn. Med. Wschr. 98, 1741 (1956).
- 23) HAGEMANN, U., SIMON, H. u. BIENENGRÄBER, H.:
Zbl. Path. 90, 17 (1953).
- 24) HAHNEFELD, H. u. NISOLK, E.:
Dtsch. Ges.-wesen 9, 149 (1954). -
Prophylaxe 1, 164 (1954).
- 25) HEIN, H.: Med. Klinik 1952, 810
- 26) HOLLE, G.: Münchn. Med. Wschr. 98, 1385 (1956).
- 27) JANEWAY, C.A. u. DAMMIN, G.J.:
J. Clin. Invest. 20, 233 (1941).
- 28) JORKE, D.: Zschr. ges. Inn. Med. 8, 687 (1953).
- 29) JULIANELLE, L.A. u. PONS, C.A.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 40, 362,
364 (1939) - Ann. Int. Med. 14, 608 (1940).
- 30) KAPLAN, M.M.: New England J. Med. 232, 755 (1945).
- 31) KAPSENBERG, G.: Ned. tschr. geneesk. 85, III, 2330 (1941).
- 32) KIEHL, W.: Kinderärztl. Praxis 22, 292, (1954).
- 33) KRÖGER, E. u. RAHMEL, R.: Med. Klin. 1957, 420.

- 34) KUCHINKA, A.: Zbl. Bakt. I Orig. 144, 370 (1939).
- 35) LANG, K.:
 a) Mschr. Kinderhk. 103, 17 (1955).
 b) Zschr. Kinderhk. 76, 328 (1955).
 c) Vortrag, Niederrhein. Gesellschaft am 12.6.1957 in Bonn/Rh.
- 36a) LINE, F.G. u. APPLETON, F.G.:
 J. Ped. 41, 97 (1952).
- 36b) LINE, F.G. u. CHERRY, W.B.:
 J. Amer. Med. Ass. 148, 336 (1952).
- 37) LINSERT, H.: Berliner Münchener tierärztl. Wschr. 69, 223 (1956).
- 38a) LINZENMEIER, G., KROPP, K. u. LÜCHTRATH, H.:
 Zschr. Kinderhk. 73, 505 (1953).
- 38b) LINZENMEIER, G. u. SEELIGER, H.:
 Zschr. Hyg. 137, 440 (1953) - Zbl. Bakt. I Orig. 160, 543 (1954).
- 39) LOEBELL, G.: Ausführungen über: "Listeriose und Ohrerkrankungen" (1958).
- 40) LUCHMANN, A. u. HECKER, P.:
 Dtsch. Med. Wschr., 82, 1257-1260 (1957).
- 41a) MANNWEILER, E.: Ärztl. Praxis 8, Nr. 8 (1956).
- 41b) MANNWEILER, E. u. LIPPELT, H.:
 Schweiz. Zschr. allg. Path. u. Bakt. 19, 758 (1956).
- 41c) MANNWEILER, E. u. SPECKMANN, J.:
 Medizinische 1957, 1571.
- 42) MARČALEK, E., ROZTOMILY, A., KAMLER, J. u. DIETL, J.:
 Verh. 10. tschechoslowak. Mikrobiol. - u. Epidemiol. -Kongress, 21. -23. Mai 1956 in Prag.
- 43) MENČIKOVÁ, E.:
 Cesk. epidem., mikrobiol., immunol. 5, 225 (1956).
- 44) MURRAY, E.G.D., WEBB, R.A. u. SWANN, M.B.R.:
 J. Path. a. Bakt. 29, 407 (1926).

- 45) NYFELDT, A.: a) Compt. rend Soc. biol. 101, 590 (1929).
b) Ausführungen auf dem Symposium über Listeriose, 26.-28.6.1957, Giessen.
- 46) ØDEGAARD, B., GRELLAND, R. u. HENRIKSEN, S.D.:
Acta med. Scan. 142, 231 (1952).
- 47a) OLSON, C., COOK, R.H. u. BAGDONAS, V.:
Amer. J. Vet. Res. 12, 306 (1951).
- 47b) OLSON, C. u. SEGRE, D.: Amer. J. Vet. Res. 17, 235 (1956).
- 48) ORTEL, S.: Zschr. Imm.forschg. 112, 122 (1955).
- 49a) OSEBOLD, J.W. u. INOUE, T.:
J. Inf. Dis. 95, 52, 67 (1954).
- 49b) OSEBOLD, J. u. SAWYER, M.T.:
J. Bact. 70, 350 (1955).
J. Immunol. 78, 262 (1957).
- 50a) PATOCKA, F., BENDA, R. u. STARKY, J.:
Cesk. hygiena., epid., mikrobiol. 2, 325 (1953).
- 50b) PATOCKA, F.: Verh. 10. tschechoslowak. Mikrobiol.- u. Epidemiol.-Kongress, 21-23. Mai 1956 in Prag.
- 51) PETERSEN, K.F., MARGET, W. u. CREFELD, H.:
Münchn. Med. Wschr. 101, 2013-2017 (1959).
- 52) PIRIE, J.H.H.: Publ. S., Afr.Inst.Med. Res. 3, 163 (1927).
- 53) PLETNEWA, H.A. u. STIKSOWA, V.N.:
V. Ophthalm. 29, 17 (1950) (Russ.)
- 54) POHLMANN, D. u. BOESE, W.: Medizinische 1954, 1748.
- 55) POTEL, J.: a) Wiss. Zschr. d. Martin-Luther-Univ. Halle/S. 6, 311 (1957).
b) Zbl. Bakt. I Orig. 156, 490 (1951).
c) Klin. d. Gegenwart, 8, 521-534, (1959).
d) Ausführungen auf dem Symposium über Listeriose, 26.-28.6.1957, Giessen.
e) Arch. Hyg. 139, 245 (1955).
- 56) REED, R.W., GAVIN, W.F., CROSBY, J. u. DOBSON, Ph.:
Canad. Med. Ass. J. 73, 400 (1955).
- 57) ROLLE, M. u. MEYER, H.: Zbl. Bakt. I Orig. 166, 479 (1956).

- 58) ROST, W.F., PAUL, H. u. SEELIGER, H.:
Dtsch. Med. Wschr., 83, 1893 (1958).
- 59) SCHAMESOWA, L.G.:
Arch. Path. (russ.) 11, 75 (1949).
- 60) SCHMIDT, K.O.:
Wiener Med. Wschr., 106, 665-667, Nr. 31
(1956).
- 61) SCHULZE, M.L., WAHLE, jr., G.H. u. WHITE, J.B.:
Amer. J. Clin. Path. 23, 1023 (1953).
- 62a) SEELIGER, H.P.R.:
Listeriose, Beitr. z. Hygiene u. Epidemiologie
H. 8/Leipzig 1958
- 62b) SEELIGER, H.P.R.:
Dtsch. med. Wschr. 1952, 587.
- 62c) SEELIGER, H. u. PLAB, M.C.:
Ärztl. Forschung, 12, S.I/581-I/586 (1959).
- 62d) SEELIGER, H. u. VOGELS, C.: Med. Mschr., 10, 648-650 (1957).
- 62e) SEELIGER, H.P.R.:
Ausführungen auf d. Symposion ü. Listeriose,
26.-28.6.1957, Giessen
- 63) STANLEY, N.F.:
a) Austral. J. Exper. Biol. 27, 123, 133 (1949).
b) ibidem., 28, 109, (1950).
- 64) STENBERG, H. u. HÄMMÄINEN:
Nord. Vet. Med. 7, 853, (1955).
- 65) TIMOFEJEVA, A.H., SHURKO, E.D. u. UDALTSOVA, M.S.:
Z. Nervopat. i. Psikh. imeni S.S. Korsakova
53, 625 (1953).
- 66) URBACH, H. u. SCHABINSKI, E.: Zschr. Hyg. 141, 239 (1955).
- 67) VAN DER SCHAAF, A., De JONG, J.J. u. De JONG J.M.:
Tschr. diergeneesk. 76, 751 (1951) - ibidem,
76, 79 (1951).
- 68) VAN ULSEN, F.W.:
Tschr. diergeneesk. 77, 799 (1952) - ibidem.
79, 535 (1954).
- 69) WALDMANN, K., BARTELT, I., OPITZ, K.:
Dtsch. Med. Wschr. 83, 43, 1898 (1958).
- 70) WEBB, R.A.:
Lancet, II, 5 (1943).
- 71) WISING, P.J.:
Acta med. scand. Suppl. 133 (1942).
- 72) ZEISSLER, J.:
Zschr. Immun. forschg. 106, 273 (1949)
Ärztl. Wschr. 1949, 228.

Abschliessend möchte ich Herrn Privatdozent
Dr. med. G. LOEBELL für die Überlassung des
Themas und seine freundliche Beratung in allen
Fragen sowie für die Übernahme des Referates
sehr herzlich danken.

LEBENS LAUF

Am 17. November 1934 wurde ich als Sohn des bayrischen Notars Dr. jur. Karl Friedrich und seiner Ehefrau Gertraut, geb. Streit, in Sonneberg/Thür. geboren.

Nach Besuch der Grundschule in Coburg von 1941 bis 1945 trat ich dort in das humanistische Gymnasium Casimirianum ein. 1953 siedelte unsere Familie nach München über. Ich besuchte hier noch ein Jahr lang das Wilhelmsgymnasium und legte nach insgesamt neun Gymnasialjahren im Juni 1954 mit Erfolg die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1954/55 begann ich das Studium der Medizin an der Universität München, wo ich nach dem Sommersemester 1957 die ärztliche Vorprüfung bestand.

Es folgten die klinischen Semester in München, dann zwei Semester an der Wiener Medizinischen Fakultät, und der Abschluss meines Studiums mit dem medizinischen Staatsexamen im Dezember 1960 in München.

Seit dem 1. Februar 1961 arbeite ich als Medizinal-Assistent an der I. Universitäts-Frauenklinik in München.



